

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Milena S. Pandrc

**EFEKTI RANE SUPSTITUCIJE
SUPKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA NA
KVALITET ŽIVOTA, BIOHUMORALNE
PARAMETRE, SRČANU I VASKULARNU
FUNKCIJU**

Doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Milena S. Pandrc

**THE EFFECT OF EARLY SUBSTITUTION OF
SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM
ON QUALITY OF LIFE, BIOCHEMICAL
BLOOD PARAMETERS, AND
CARDIOVASCULAR FUNCTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: Prof. dr Jasmina Ćirić, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Komentor: Prof. dr Andjelka Ristić, Redovni profesor, Univerzitet odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Klinika za kardiologiju i urgentnu internu medicinu

Članovi komisije:

Prof. dr Branko Beleslin, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za kardiologiju

Doc.dr Biljana Nedeljković Beleslin, Docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Prof. dr Zoran Hajduković, Redovni profesor, Univerzitet odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Klinika za endokrinologiju

Datum odbrane: _____

Rezime

Naslov: Efekti rane supstitucije supkliničkog hipotiroidizma na kvalitet života, biohumoralne parametre, srčanu i vaskularnu funkciju

Uvod/Cilj. Supklinička hipotireoza (SCH) definiše se kao povišen TSH uz normalne vrednosti tiroksina. Podaci o efektima rane supstitucije na psihofizički status individua sa SCH nisu dovoljno konzistentni da bi podržali njeno uvođenje. Cilj ove studije je ispitati efekat tromesečne supstitucije LT4-om na kvalitet života, biohumoralne parametre, srčanu i vaskularnu funkciju u simptomatskoj SCH sa TSH < 10 mIU/L. **Metode.** Antropometrijski i klinički parametri (bolest-specifičan upitnik), kvalitet života, (Short Form-36 upitnik), biohemijski, elektro i ehokardiografski parametri evaluirani su u 35 pacijenata sa perzistentnom simptomatskom SCH pre intervencije (TSH 7.0±2.1 mIU/L) i 3 meseca nakon postizanja zadovoljavajućeg kvaliteta supstitucije.

Rezultati. Zabeležena je značajna redukcija telesne mase (p=0,030), sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (p=0,024, p=0,019), homocisteina (p<0,001), leukocita i neutrofila u krvi (p=0,011, p=0,001), INR-a (p=0,049), nivoa K (p=0,040, p=0,013), HbA1c (p=0,001), insulinemije bazno (p<0,001) i insulinske rezistencije merene HOMA indeksom (p<0,001), lipidnih parametara (ukupnog holesterola (p<0,001), LDL-holesterola (p<0,001), triglicerida (p=0,007), apoB (p=0,022), Lp(a) (p<0,001), LDL/HDL (p=0,008), LAP (p=0,04) i apoB/apoA1 (p<0,023)), TSH (p<0,001) i tAbs (p<0,001). Učestalost masne jetre (sa 20% na 2,9%, p=0,016), hiperlipidemije (sa 85% na 65,7%, p=0,001) i metaboličkog sindroma (sa 34,3% na 2,9%, p=0,070) značajno je snižena. Statistički značajna pozitivna povezanost nadjena je između prosečne doze levotiroksina i promena u fizičkom funkcionisanju (r=0,391, p=0,020), vitalnosti (r=0,393, p=0,020), mentalnom zdravlju (r=0,374, p=0,027) i ukupnoj dimenziji mentalnog zdravlja (r=0,376, p=0,026). Sa porastom doze levotiroksina, prethodno navedeni skorovi SF 36 su rasli (r=0,296, p=0,084). Medijana Zulewsky indeksa je značajno snižena nakon lečenja LT4-om: 5.0 (4.0-7.0) vs 3.0 (2.0-5.0) (p <0.001), ilustrujući smanjenje tegoba. Najučestalija tegoba pre tretmana je bila suva koža (71.4%), promuklost (65.7%) i gruba i perutava koža (54.3 %). Nakon lečenja, zabeležen je značajan pad u učestalosti opstipacije (p=0.004), suve kože (p=0.022), promuklosti (p=0.002), smanjenog znojenja (p=0.006), i produženog Ahilovog refleksa (p=0.002). Kvalitet života nije značajno promenjen ovim tretmanom. Zabeležene su značajne redukcije PR (pre: 0.16 ± 0.02, posle: 0.15 ± 0.02; p<0.001), QT (pre: 389.58 ± 10.12, posle: 383.54 ± 8.62; p<0.001) korigovanog QT (pre: 428.77 ± 20.11, posle: 411.77 ± 14.73; p<0.001) intervala kao i porast u srčanoj frekvenci (p=0.001) u grupi na supstituciji levotiroksinom. Sledeći parametri leve i desne komore su bili značajno sniženi u grupi lečenih: indeks mase leve komore (pre: 76.81 ± 13.52, posle : 70.62 ± 16.45; p<0.001), ESV (pre: 38.86 ± 9.6, posle: 36.95 ± 9.25; p<0.001), EDV (pre: 114.83 ± 20.6, posle : 108.43 ± 18; p<0.001), MAPSE 2D (pre: 1.67 (1.55-1.89), posle: 1.53 (1.34-1.65); p<0.001), sistolni i dijastolni intervali: IVCT (pre: 53.23 ± 11.07, posle: 46.54 ± 11.13; p<0.001), IVRT (pre: 78.71 ± 11.35, posle: 72.69 ± 10.1; p<0.001), IVCT/ET (pre: 0.18 ± 0.04, posle: 0.16 ± 0.04; p<0.001). Skok je zabeležen u vrednosti frakcionog skraćenja (pre: 39.40 (35.40-46.80), posle: 42.40 (38.80-47.20), p<0.001) i pritiska punjenja u ranoj sistoli (dP/dt: pre: 2163.29 ± 454.48, posle: 2385.17 ± 542.83; p<0.001), dijametrima desne prekomore i debljini zida: DP duga osa (pre: 4.59 (4.18-5.11), posle: 4.81 (4.31-5.70); p<0.001) i kratka osa (pre: 3.67 (3.16-3.87), posle: 3.88 (3.38-4.14); p<0.001)), debljna zida (pre: 0.43 (0.40-0.46), posle: 0.44 (0.40-0.48); p<0.001). Posle lečenja levotiroksinom, zabeležen je statistički značajno smanjenje ESV i EDV (p<0.001, p<0.001 respektivno). LT4 terapija je značajano povećala vrednost EF (p<0.001) kao i globalnog longitudinalnog, circumferentnog i radijalnog strejna (p<0.001, p<0.001, p<0.001 respektivno). Registrovana je pozitivna korelacija između promene u titru anti TPO antitela i promena u vrednostima globalnog longitudinalnog strejna nakon terapije (p = 0.027).

Zaključci. Rana supstitucija supkliničke hipotireoze poboljšava brojne kliničke i biohemijske parametre, koji su u vezi sa kardiovaskularnim rizikom. Klinički skor baziran na simptomima i

znacima je senzitivna i reproducibilna test za objektivizaciju procene efekata supstitucije LT4-om u pacijenata sa simptomatskom SCH sa TSH <10 mIU/L, govoreći u prilog individualnom pristupu u lečenju. Simptomatska SCH nije neophodno udružena sa oštećenim kvalitetom života ali je kvalitet života značajno poboljšan lečenjem i korelira jedino sa dozama levotiroksina, sugerišući indirektnu vezu između dubine hipotiroidnog stanja i kvaliteta života. Naša studija je potvrdila ehokardiografsko poboljšanje srčane morfologije i funkcije u lečenih osoba. Dobijeni rezultati sugerišu elektrokardiografski i ehokardiografski skrining u praćenju terapijskog efekta.

Ključne reči: supklinička hipotireoza, kliničke manifestacije, kvalitet života, biohemijski parametri, elektrokardiografski i ehokardiografski indeksi, rana supstitucija tiroksinom

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Endokrinologija

UDK:

Summary

Title: The effect of early substitution of subclinical hypothyroidism on quality of life, biochemical blood parameters, and cardiovascular function

Background / Aim. Subclinical hypothyroidism (SCH) is defined as high TSH and normal thyroxine. Data on the effects of early substitution by levothyroxine on psychophysical health in SCH are still not consistent enough to support its introduction. The aim of this study was to examine the effect a 3-month LT4 treatment on clinical presentation, quality of life, biochemical parameters and cardiovascular function in symptomatic SCH with TSH < 10 mIU/L. **Methods.** Anthropometric and clinical parameters (disease-specific score), quality of life (Short Form 36 questionnaire), biochemical data, electro and echocardiographic indices were measured in 35 patients with persistent symptomatic SCH before the intervention (TSH 7.0±2.1 mIU/L), and 3 months after the euthyroid state had been achieved. **Results.** Significant reduction in body weight (p=0.030), systolic and diastolic blood pressure (p=0.024, p=0.019), homocysteine (p<0.001), leukocytes and neutrophils (p=0.011, p=0.001), INR (p=0.049), K levels (p=0.040, p=0.013), HbA1c (p=0.001), fasting insulin (p<0.001) and insulin resistance measured by HOMA index (p<0.001), lipid parameters (total cholesterol (p<0.001), LDL-cholesterol (p<0.001), triglycerides (p=0.007), apoB (p=0.022), Lp(a) (p<0.001), LDL/HDL (p=0.008), LAP (p=0.04) and apoB/apoA1 ratios (p<0.023)), TSH (p<0.001) and tAbs (p<0.001) was recorded. Frequency of fatty liver (20% to 2.9%, p=0.016), hyperlipidemia (85% to 65.7%, p=0.001) and metabolic syndrome (34.3% to 2.9%, p=0.070) significantly decreased. A statistically significant positive association was found between the average dose of levothyroxine and changes in physical functioning (r=0.391, p=0.020), vitality (r=0.393, p=0.020), mental health (r=0.374, p=0.027) and overall dimensions of mental health (r=0.376, p=0.026). With increasing doses of levothyroxine, the previously listed scores of SF36 grew (r=0.296, p=0.084). The median of Zulewski index significantly decreased after the treatment with LT4: 5.0 (4.0-7.0) vs 3.0 (2.0-5.0) (p <0.001) representing a reduction of symptoms. The most common ailments before treatment were dry skin (71.4%), hoarseness (65.7%) and rough skin (54.3 %). After the treatment, there was a significant reduction in the frequency of constipation (p=0.004), dry skin (p=0.022), hoarseness (p=0.002), decreased sweating (p=0.006), and delayed Achilles reflex (p=0.002). Significant reduction in PR (before: 0.16 ± 0.02, after: 0.15 ± 0.02; p<0.001), QT (before: 389.58 ± 10.12, after: 383.54 ± 8.62; p<0.001) and QT corrected (before: 428.77 ± 20.11, after: 411.77 ± 14.73; p<0.001) intervals as well as increase in heart rate (p=0.001) were recorded in the group on levothyroxine therapy. The following parameters of the left and right ventricle were significantly decreased in the treatment group: left ventricular mass index (before: 76.81 ± 13.52, after: 70.62 ± 16.45; p<0.001 respectively), ESV (before: 38.86 ± 9.6, after: 36.95 ± 9.25; p<0.001), EDV (before: 114.83 ± 20.6, after: 108.43 ± 18; p<0.001), MAPSE 2D (before: 1.67 (1.55-1.89), after: 1.53 (1.34-1.65); p<0.001). systolic and diastolic time intervals: IVCT (before: 53.23 ± 11.07, after: 46.54 ± 11.13; p<0.001), IVRT (before: 78.71 ± 11.35, after: 72.69 ± 10.1; p<0.001), IVCT/ET (before: 0.18 ±0.04, after: 0.16 ±0.04; p<0.001). The increase was recorded as fractional shortening (before: 39.40 (35.40-46.80), after: 42.40 (38.80-47.20), p<0.001) and pressure rise in early systole (dP/dt: before: 2163.29 ± 454.48, after: 2385.17 ± 542.83; p<0.001), right atrial wall thickness and diameters (RA long axis (before: 4.59 (4.18-5.11), after: 4.81 (4.31-5.70); p<0.001) and short axis (before: 3.67 (3.16-3.87), after: 3.88 (3.38-4.14); p<0.001)), wall thickness (before: 0.43 (0.40-0.46), after: 0.44 (0.40-0.48); p<0.001). After the levothyroxine therapy, there was a statistically significant decrease in ESV and EDV (p<0.001, p<0.001 respectively). LT4 therapy significantly increased values of EF (p<0.001) as well as global longitudinal circumferential and radial strains (p<0.001, p<0.001, p<0.001 respectively). There is a moderate, positive, statistically significant correlation between the change in the titre of anti TPO antibodies and the change in global longitudinal strain values after the therapy (p = 0.027).

Conclusions. Early substitution of SCH improved the many clinical and biochemical parameters related to cardiovascular risk. Clinical score based on symptoms and signs is a sensitive and reproducible test for objective estimation of LT4 treatment effects in symptomatic SCH patients with TSH <10 mIU/L and supports individually adjusted treatment. Symptomatic SCH is not necessarily associated with quality of life impairment that may be significantly improved by thyroxine treatment, correlated only with thyroxine doses suggesting an indirect relationship between the degree of hypothyroidism and quality of life. Our study confirmed an echocardiographic improvement of cardiac structure and function in treated individuals. The findings suggest electrocardiographic and echocardiographic screening in monitoring the therapeutic effect.

Keywords: subclinical hypothyroidism, clinical manifestations, quality of life, biochemical parameters, electrocardiographic and echocardiographic parameters, thyroxine replacement

Research area: Medicine

Research field: Endocrinology

UDK:

SADRŽAJ

<u>1. U V O D</u>	<u>9</u>
<u>1.1. Tiroidni hormoni i kardiovaskularni sistem</u>	<u>9</u>
<u>1.2. Tiroidni hormoni i kardiovaskularna hemodinamika</u>	<u>12</u>
<u>1.3. Supklinička hipotireoza – defincija, biohemijske i epidemiološke karakteristike</u>	<u>13</u>
<u>1.4. Supklinička hipotireoza i kvalitet života</u>	<u>15</u>
<u>1.5. Supklinička hipotireoza i novi markeri ateroskleroze- metabolički i hematološki markeri</u>	<u>15</u>
<u>1.6. Supklinička hipotireoza i i kardiovaskularni poremećaji</u>	<u>16</u>
<u>1.7. Promene ehokardiografskih parametara u supkliničkoj hipotireozi</u>	<u>17</u>
<u>1.8. Miokardn strejn-definicija</u>	<u>18</u>
<u>1.9. Miokardni strejn i supklinička hipotireoza</u>	<u>20</u>
<u>1.10. Efekat terapije levotiroksinom na ehokardiografske parametre u supkliničkoj hipotireozi</u>	<u>20</u>
<u>1.11. Efekat terapije levotiroksinom na vrednosti strejna u supkliničkoj hipotireozi</u>	<u>21</u>
<u>2. CILJEVI RADA</u>	<u>22</u>
<u>3. METOD RADA</u>	<u>23</u>
<u>3.1. Tip studije, vreme i mesto istraživanja</u>	<u>23</u>
<u>3.2. Selekcija ispitanika</u>	<u>23</u>
<u>3.3. Protokol studije i instrumenti merenja</u>	<u>23</u>
<u>3.3.1. Protokol studije (I deo) – opšti podaci , kliničke karakteristike i kvalitet života</u>	<u>23</u>
<u>3.3.2. Protokol studije(II deo)-fizikalni nalaz i ultrazvuk štitaste žlezde, laboratorijski parametri</u>	<u>24</u>
<u>3.3.2.1. Protokol studije (II deo)- fizikalni nalaz i ultrazvuk štitaste žlezde</u>	<u>24</u>
<u>3.3.2.2. Protokol studije (II deo) – laboratorijska dijagnostika I</u>	<u>24</u>
<u>3.3.2.3. Protokol studije (II deo) – laboratorijska dijagnostika II</u>	<u>25</u>
<u>3.3.2.4. Protokol studije (II deo) – laboratorijska dijagnostika III</u>	<u>25</u>
<u>3.3.3. Protokol studije (III deo)- elektrokardiografske i ehokardiografske varijable</u>	<u>25</u>
<u>3.3.3.1. Protokol studije (III deo)- elektrokardiogram</u>	<u>26</u>
<u>3.3.3.2. Protokol studije (III deo)- ehokardiogram: standardne morfološke varijable</u>	<u>26</u>
<u>3.3.3.3. Protokol studije (III deo)- ehokardiogram: standardne funkcionalne varijable</u>	<u>26</u>
<u>3.3.3.4. Protokol studije (III deo)- ehokardiogram: dopunske analize</u>	<u>27</u>
<u>3.3.3.5. Protokol studije (III deo)- primenjeni ehokardiografski modaliteti</u>	<u>27</u>
<u>3.3.3.6. Protokol studije (III deo)- ehokardiogram :strejn merenja</u>	<u>28</u>
<u>3.4. Dizajn studije</u>	<u>31</u>
<u>3.5. Statistička metodologija</u>	<u>32</u>

<u>4. REZULTATI</u>	<u>33</u>
<u>5. DISKUSIJA</u>	<u>54</u>
<u>6. ZAKLJUČCI</u>	<u>59</u>
<u>7. LITERATURA</u>	<u>61</u>

1 UVOD

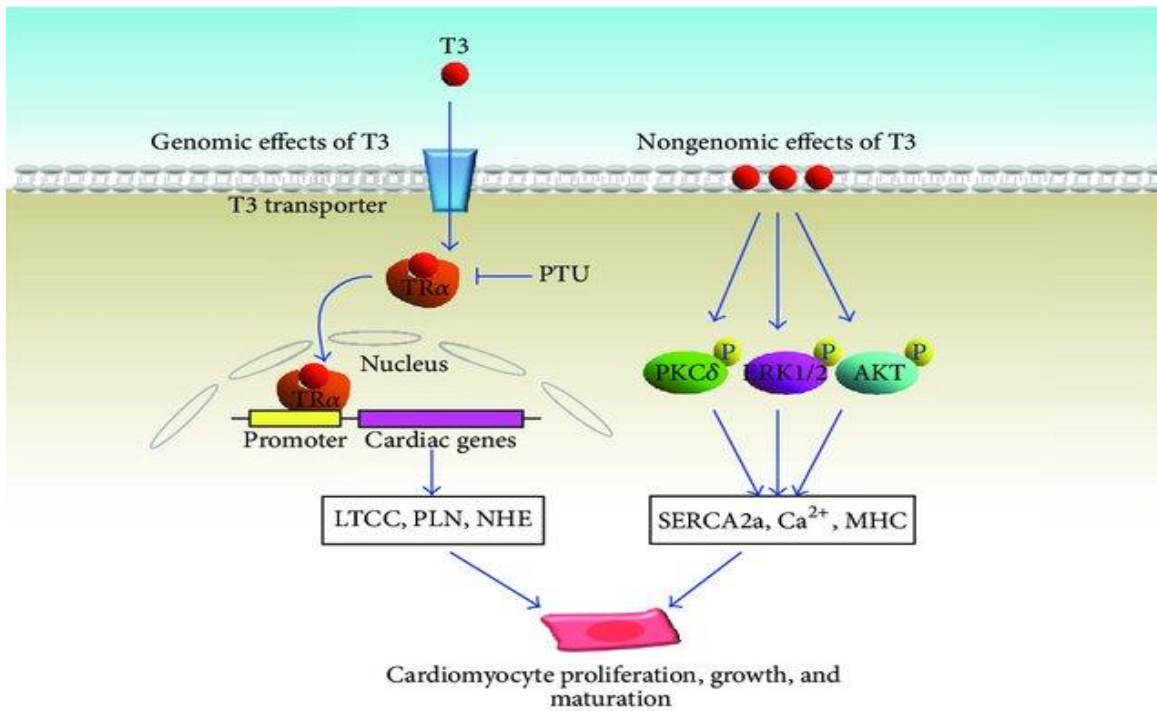
1.1. Tiroidni hormoni i kardiovaskularni system

Serumski tirootropin (TSH) i slobodni tiroksin (FT₄) imaju tendenciju da variraju u zdravih osoba, sugerirajući postojanje specifično podešene osovine hipotalamus-hipofiza-štitasta žlezda u pojedinca (1-4). Biološki aktivan tiroidni hormon je trijodtironin (T₃). Aktivna forma T₃ nastaje u perifernim tkivima dejstvom 5'-monodejodinaze na tiroksin (T₄) sintetisan u štitastoj žlezdi, i to na sledeće načine:

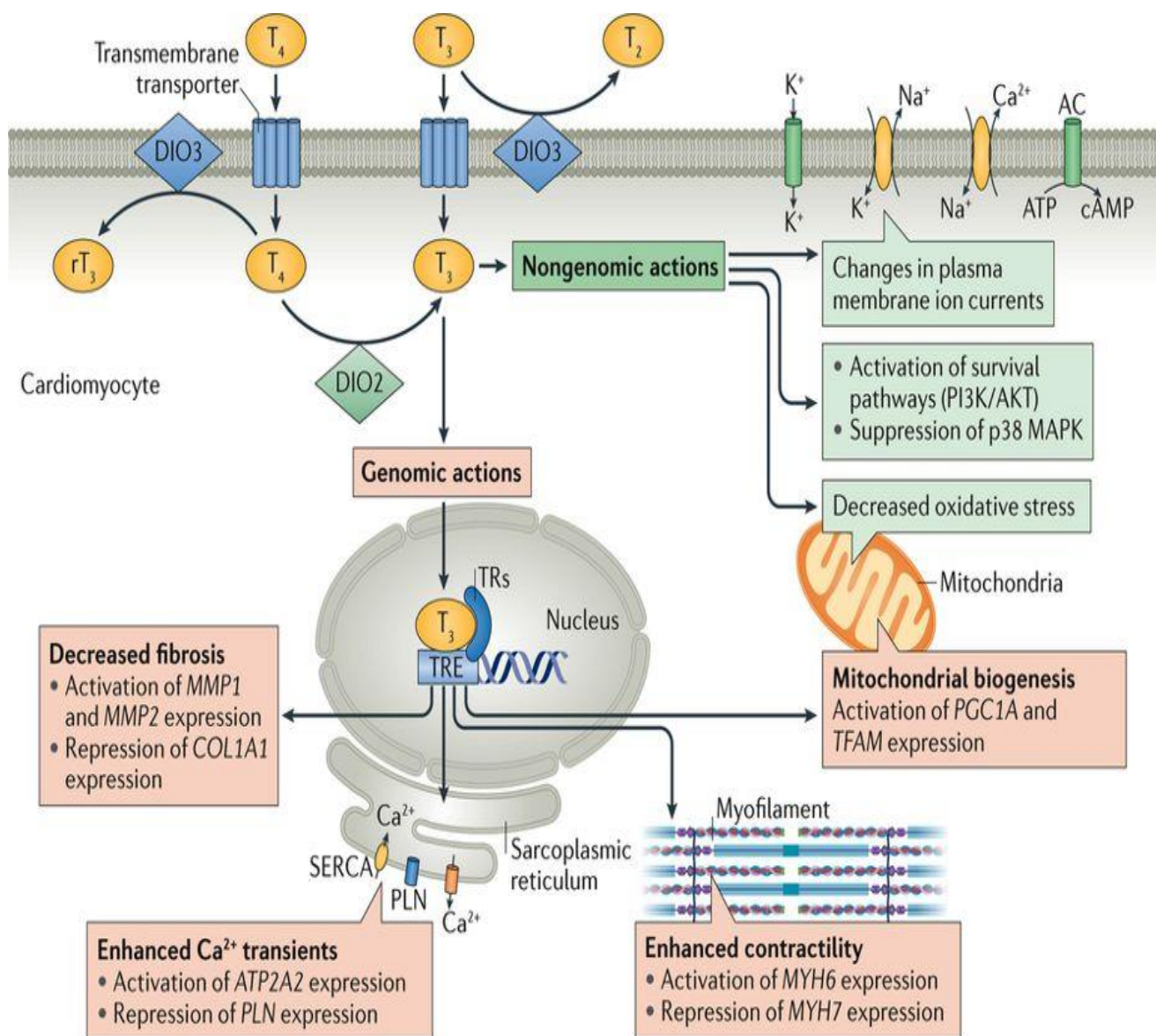
1. tip 1 5'-monodejodinaze, vrši dejodinaciju spoljašnjeg i unutrašnjeg prstena T₄, T₃ i rT₃; nalazi se u perifernim tkivima: bubrezima, jetri i skeletnim mišićima;
2. tip 2 5'-monodejodinaze, vrši dejodinaciju spoljašnjeg prstena T₄; nalazi se u nemiocitnim ćelijama srca, ćelijama glatkih mišića aorte, mozgu, hipofizi, mrkom masnom tkivu, placenti, tiroidnoj žlezdi;
3. tip 3 5'-monodejodinaze, dejodinacija unutrašnjeg prstena T₄ i T₃; nalazi se u mozgu, placenti i koži (5).

Kardiomiociti se odlikuju odsustvom intracelularne aktivnosti dejodinaze, te se serumski T₃, koji predstavlja 7% tiroidnih hormona izlučenih iz štitaste žlezde, većinom transportuje u kardiomiocite. Kardiotropni efekat T₃ ostvaruje direktno i indirektno, kroz genomske i negenomske efekte (Slika 1, 2 i 3):

1. Genomski efekat (direktan) – spori
 - vezivanjem za jedarne receptore podstiče ekspresiju gena i sintezu proteina koji učestvuju u morfofunkcionalnim procesima u kardiomiocitima;
2. Negenomski efekat (indirektan)- brzi
 - kroz uticaj na simpatikoadrenalni sistem (povećanja aktivnosti simpatikoadrenalnog sistema ili potenciranja odgovora kardiomiocita na normalnu simpatikomitetsku stimulaciju, dominantno preko beta 1 adrenergičkih receptora, najbrojnijih u sinoatrijalnom čvoru);
 - utiču na trajanje akcionog potencijala u kardiomiocitima direktnom modulacijom membrane jonskih kanala;
 - stimulišu neoangiogenezu (5-7).

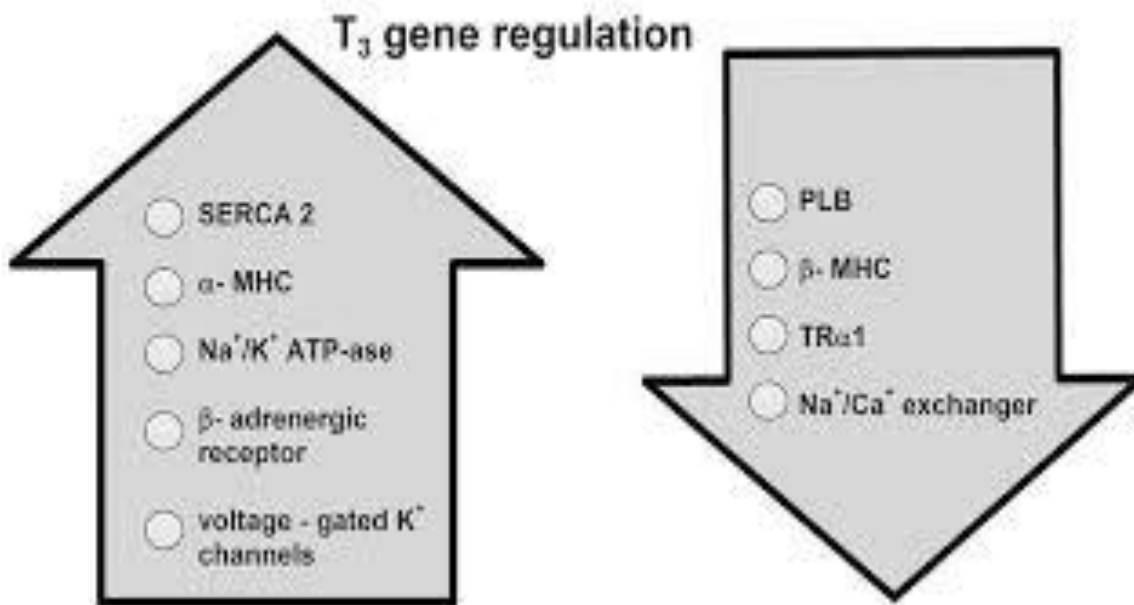


Slika 1. T3 stimuliše proliferaciju, rast, i sazrevanje kardiomiocita. LTCC: L-tip kalcijumskih kanala; PLN: fosfolamban; NHE: Na⁺/H⁺ izmjenjivač; MHC: miozinski teški lanci. (Preuzeto i modificirano iz Cai W, Liu G, Wang L, Paul C, Wen ZL, Wang Y. *Repair Injured Heart by Regulating Cardiac Regenerative Signals. Stem Cell International* 2016(2016):6193419.)



Slika 2. Detaljna analiza genomskih i negenomskih efekata T₃ na srce

T₃ (trijodtironin) ulazi u kardiomiocite uz pomoć membranskih transportera, ali se istovremeno produkuje u ćeliji koverzijom T₄ tiroksina) uz pomoć enzima jodotironin dejodinaze tip II (DIO2). T₃ se vezuje za receptorska mesta u jedru, koja regulišu transkripciju dalje se vezujući za specifične delove regulatornih regiona ciljanih gena (tzv. thyroid hormone response elements (TREs)). Tiroksin 5 – dejodinaza (DIO3) razlaže i T₃ i T₄ da bi ograničila aktivnost tiroidnih hormona. Geni pozitivno regulisani tiroidnim hormonima su geni koji kodiraju sintezu teških alfa lanaca miozina (MYH6) i Ca²⁺- ATP-aza sarkoplazmatskog retikuluma 2 (ATP2A2). Geni negativno regulisani tiroidnim hormonima su geni koji kodiraju teške beta lance miozina (MYH7) i fosfolamban (PLN). Negenomska aktivnost tiroidnih hormona uključuje regulaciju voltažno zavisnih K⁺ kanala, Na⁺/K⁺ ATP-aze jonskih kanala, Na⁺/Ca²⁺ izmenjivač, aktivaciju intracelularnih signalnih puteva. AC, adenil ciklaza; AKT, serin treonin protein kinaza; MAPK, mitogenom-aktivirana protein kinaza; PI3K, fosfatidilinozitol 3-kinaza; rT₃, reverzni T₃; T₂-dijodtironin. *Preuzeto i modifikovano iz Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology 2017(14): 39–55.*



Slika 3. Regulacija genske ekspresije trijodtironinom

Geni pozitivno regulisani tiroidnim hormonima su geni koji kodiraju sintezu teških alfa lanaca miozina (MYH6) i Ca²⁺-ATP-aze sarkoplazmatskog retikuluma 2 (ATP2A2). Geni negativno regulisani tiroidnim hormonima su geni koji kodiraju teške beta lance miozina (MYH7) i fosfolamban (PLN). Negenomska aktivnost tiroidnih hormona uključuje regulaciju voltažno zavisnih K⁺ kanala, Na⁺/K⁺ ATP-aze jonskih kanala, Na⁺/Ca²⁺ izmenjivač, aktivaciju intracelularnih signalnih puteva. (Preuzeto i modifikovano iz Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. *Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology* 2017(14): 39–55.)

1.2. Tiroidni hormoni i kardiovaskularna hemodinamika

Tiroidni hormone svoj uticaj na kardiovaskularnu dinamiku ostvaruju na sledeći načine:

1. smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije
 - direktni uticaj na miocite u zidovima krvnih sudova genomskim i negenomskim mehanizmima;
 - smanjenjem srednjeg arterijskog pritiska.
2. povećanjem srčane frekvence u miru,
 - povećanje potrošnje kiseonika vodi povećanom cardiac output-u, smanjenju periferne vaskularne rezistencije, povećanoj sintezi proteina u kardiomiocitima na periferiji i hipertrofiji miokarda.
3. potenciranjem kontraktilnosti leve komore,
4. povećanjem volumena cirkulišuće tečnosti
 - aktivacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron,
 - povećanjem resorpcije natrijuma na nivou bubrega,

- povećanje sinteze eritopoetina i povećanje mase eritrocita
- stimulacija ekspresije gena za sintezu prohormone za natriuretske peptide (5-12).

Koncentracije TSH niže od 10 mIU/l su udružene sa varijabilnim nivoima slobodnog tiroksina i različitim stepenom tkivnog hipotiroidizma. Imajući u vidu višestruke uloge tiroidnih hormona, ne iznenadjuje jasna veza između pojave hipotiroidnim simptoma i kardiovaskularnih događaja sa njihovim nedostatkom u cirkulaciji (1-4). Postojanje specifično podešene osovine hipotalamus-hipofiza-štitasta žlezda u pojedinca je značajno i sa kliničkog aspekta, imajući u vidu da je u pacijenata sa TSH manjim od 10 mIU /L odluka o uvođenju supstitutivne terapije bazirana na individualnim karakteristikama pacijenta koje su uglavnom pod uticajem tkivnog hipotiroidizma, objektiviziranog hipotiroidnim simptomima i/ili kardiovaskularnim faktorima rizika. Imajući u vidu prethodno rečeno, prilikom donošenja terapijske odluke treba uzeti u obzir i koncentraciju TSH u cirkulaciji i tegobe pacijenta koje mogu biti istog intenziteta pri različitim koncentracijama slobodnog tiroksina u cirkulaciji (1-4).

U skladu sa prethodno iznetim su i rezultati skorašnjih studija gde se tvrdi da čak i supkliničke forme autoimune tiroidne bolesti oštećuju srčanu funkciju, rezultujući u promenama u srčanom ritmu, arterijskom krvnom pritisku, minutnom volumenu, kontraktilnosti i sistemske vaskularnoj rezistenciji (13-15). Prethodno navedene činjenice mogu biti objašnjene svojstvima miokardne mehanike, podložne delovanju serumskog T3, koji povećava kontraktilnost LK kroz uticaj na trajanje akcionih potencijala i repolarizacione struje u kardiomiocitima (16-17). Studija koja je uključila pacijente nakon tiroidektomije je dokazala da deficit tiroidnih hormona vodi atrofiji kardiomiocita i ozbiljnoj srčanoj disfunkciji (18).

Takodje, rezultati nedavno objavljenije studije koja je uključila oko 275 hiljada pacijenata u kojih je radjeno bar jednom merenje TSH, potvrđuju saznanja da je kardiovaskularni rizik povišen u nelečenih hipotiroidnih pacijenata u poredjenju sa lečenim. Ali, daljom subanalizom karakteristika podgrupe lečenih, dobijaju se podaci koji ukazuju da trajanje sniženog TSH (tzv. overtreatment, kada je kontrolni TSH nakon uvođenja LT4 ispod predviđenih ciljanih vrednosti) ima isti uticaj na stepen kardiovaskularnog rizika kao trajanje povišenog TSH (tzv. undertreatment, kada je kontrolni TSH nakon uvođenja LT4 iznad predviđenih ciljanih vrednosti). Sve prethodno rečeno ukazuje na potrebu uvođenja terapije i održavanja biohemijskog eutiroidizma u hipotiroidnih pacijenata da bi se smanjio rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (19).

1.3 Supklinička hipotireoza– defincija, biohemijske i epidemiološke karakteristike

Supklinička hipotireoza (SCH) je definisana povišenim nivoima serumskog tiroid-stimulišućeg hormona (TSH) i normalnih vrednosti slobodnog serumskog tiroksina (FT4) (20). Biohemijska defincija SCH podrazumeva perzistentni porast serumskog tirotropina uz normalne vrednosti FT4 i FT3, i generalno odsutnu ili umerenu kliničku sliku (21). Vodiči Američke Tiroidne Asocijacije (ATA) i Američke Asocijacije Kliničkih Endokrinologa (AACE) preporučuju korišćenje koncentracije TSH od 4.12 mIU/l ili vrednosti TSH iznad normalnih za životnu dob pacijenta za dijagnozu SCH (20, 22).

Incidenca SCH u opštoj populaciji varira između 4% i 10%, u zavisnosti od starosti i pola. SCH se, prema nekim izveštajima, javlja u 5% žena i 4% muškaraca (23). Neke epidemiološke studije saopštavaju učestalost SCH u 7.5% žena i 2.8% muškaraca, sa najvišom incidencom u žena starijih od 60 godina (24-25). U starijih od 60 godina, prevalenca značajno raste i dostiže 15% u žena i 8% u muškaraca (23). Najučestaliji uzrok povišenog TSH je autoimuna tiroidna bolest (26). Umerena tiroidna disfunkcija može biti indukovana prethodnom terapijom radioaktivnim jodom, tiroidnom hirurgijom, spoljašnjom radioterapijom, te nakon epizode postpartalnog, tzv. silent ili granulomatoznog tiroiditisa (22, 26). 5.6% osoba sa supkliničkom hipotireozom u nekom vremenskom periodu će razviti manifestnu formu tiroidne disfunkcije (22,27).

Supklinička tiroidna disfunkcija (supklinička hipotireoza- SCH) je biohemijski entitet koji se karakteriše izmenjenim vrednostima TSH u prisustvu normalne serumske koncentracije tiroidnih hormona, te ne mora uvek da ukazuje na postojeću tiroidnu bolest (21). Klinička slika tiroidne disfunkcije je uslovljena poremećajem cirkulišućih vrednosti tiroidnih hormona (trijodtironina i tiroksina). Kliničke manifestacije poremećaja su generalno blage ili odsutne. Osobe u kojih je dijagnostikovana supklinička hipotireoza obično su bez tegoba, mada znaci i simptomi hipotiroidizma (suva koža, umor, zatvor, mišićni grčevi) mogu biti prisutni (1-4).

U svih pacijenata sa hiperlipidemijom, indikovano je skrining na SCH (22). Žene i stari mogu imati koristi od rutinskog skrininga na SCH, praćenog adekvatnom dijagnostikom i lečenjem (28). Takođe, prema ATA preporukama, svi odrasli, počevši od 35. godine života, treba da budu rutinski testirani na SCH. To se naročito odnosi na žene i stare (29).

Mada postoje kontroverze oko lečenja SCH, aktuelni vodiči jasno sugerišu uvođenje LT4 u osoba mlađih od 70 godina, uz koncentraciju TSH u serumu između 4.12 i 10 mIU/L, te prisustvo strume i komorbiditete (1-4, 26-27, 30). SCH zahteva prezistentno praćenje, imajući u vidu podatak da je rizik za prelazak u manifestnu hipotireozu među pacijentima sa TSH između 5.0–9.9 mIU/L 5.6% (22,27). Znatno je veći procenat progresije (85.7%) u pacijenata sa TSH između 15.0 i 19.9 mIU/L (20, 27). Faktori koji utiču na ovaj nepovoljan trend su ženski pol, viši nivoi TSH, povišena anti TPO antitela, FT4 na donjoj granici referentnih vrednosti (1-4, 30). Brojni autori savetuju ranu supstituciju samo onda ako je TSH perzistentno povišen više od 3 meseca uz postojanje drugih faktora rizika za nastanak manifestne hipotireoze (1-4, 30).

Sa druge strane, skorašnje studije podvlače merljive razlike u determinatnima kvaliteta života, biohemijskim i ehokardiografskim parametrima pacijenata sa SCH u poredjenju sa kontrolnom grupom zdravih, kao i u pacijenata sa SCH pre i posle uvođenja supstitutivne terapije (1-4,15). Prethodno izneti rezultati studija se temelje na činjenici da normalne vrednosti tiroidnih hormona u serumu ne moraju biti praćene jednakim stepenom tkivnog hipotiroidizma u osoba sa SCH (31). U većini slučajeva je SCH biohemijska dijagnoza, tako da su umereni simptomi znaci hipotiroidizma prisutni u oko 30% pacijenata (32). Mada broj i intenzitet simptoma mogu široko da variraju, kada su oni prisutni u pacijenata sa TSH <10 mIU/L, jedan broj autora predlaže tromesečno probno lečenje levotiroksinom (LT4) sa procenom terapijskog odgovora nakon probnog lečenja (1,33). Ovi studijski rezultati vrlo sugestivno govore u prilog pažljivog praćenja u toku lečenja, da bi se što objektivnije procenili efekti LT4. Takođe, podržavaju navedene podatke, koji se tiču uvođenja rane supstitucije u trajanju od 3 meseca kao probne terapije u simptomatskih pacijenata sa SCH mlađih od 65-70 godina (1-4,15,33).

Dokazi za probno lečenje u simptomatskih pacijenata mlađih od 65-70 godina proističu iz brojnih interventnih studija koje ističu poboljšanje u pogledu simptoma i potencijalni benefit uvođenja supstitutivne terapije (2, 22, 34-38). Sa druge strane, studijski podaci dobijeni u znatno manjem broju randomizovanih studija ne govore u prilog povlačenja simptoma nakon supstitucije (29, 39).

Pacijenti koji ne prihvataju ranu supstituciju kontrolišu se u šestomesečnim intervalima, dok pacijenti na supstituciji dolaze na kontrolni pregled nakon 3 meseca (1-4, 15).

U starijih, savetuje se odlaganje otpočinjanja lečenja, obzirom da je dokazano da je umeren porast TSH udružen sa dužim životnim vekom i neporomenjenim kvalitetom života (1, 41).

Značaj ranog prepoznavanja i lečenja SCH se ogleda u njenoj jasnoj vezi sa velikim brojem stanja i oboljenja koja povećavaju morbiditet i mortalitet, kao što su prekomerna telesna masa, dijastolna hipertenzija, inflamacija niskog stepena, povišeni homocistein, hemostatske abnormalnosti, renalna disfunkcija, snižen serumski kalcijum i koštana gustina, miopatija, nealkoholni steatohepatitis (NASH), hiperholesterolemija, dislipidemija, hiperurikemija, insulinska rezistencija, metabolički sindrom, koronarna arterijska bolest i ishemijska bolest srca (14, 20, 22-23, 26-30). Kvalitet života je takođe oštećen, naročito komponenta koja se odnosi na subjektivne percepciju zdravstvenog statusa i psihometrijske komponente (2-4). Srce je najvažniji ciljni organ tiroidnih hormona (1-4). Biondi i saradnici zastupaju stanovište da čak i supkliničke forme autoimune tiroidne bolesti

oštećuju funkciju srca (13). Supklinička hipotireoza može remetiti strukturu leve i desne komore, sistolnu, dijasolnu i globalnu srčanu funkciju, kao i mehaniku levog i desnog srca (1-4, 14-16, 21). Meta-analize koje su uključile skoro 60 000 ispitanika izveštavaju o povećanom riziku za fatalne i nefatalne koronarne događaje, srčanu slabost i fatalni moždani udar u pacijenata sa višim nivoima TSH (43-45). Supstitucija levotiroksinom u pacijenata sa SCH značajno poboljšava ove parametre srčane morfologije i funkcije (46). U zavisnosti od vrednosti TSH i cirkulišućih tiroidnih hormona, SCH je nezavistan faktor rizika za oboljevanje od kancera (47). Iako brojne studije ističu jasnu vezu SCH sa brojnim oboljenjima, nema dovoljno podataka o povoljnom uticaju LT4 na većinu njih.

1.4. Supklinička hipotireoza i kvalitet života

Tiroidne bolesti imaju veliku uticaj i na fizičku i na mentalnu dimenziju zdravstvenog statusa. Prema rezultatima italijanske studije, čak i supklinički poremećaji tiroideje u bolesnika izazivaju svest o oštećenju zdravlja (48). Druga studija ističe da je tiroidna autoimunost sa normalnim vrednostima cirkulišućih tiroidnih hormona jasno povezana sa mentalnim statusom u postpartalnoj depresiji (49). Nekonzistentni sa prethodnim su rezultati studije koja je uključila starije ispitanike, a koji ističu nepostojanje jasne veze SCH sa kognitivnim oštećenjem, depresijom ili lošijim kvalitetom života (QoL) (41).

U supkliničkoj hipotireozu je često narušen kvalitet života. Zbog toga se može koristiti SF 36 upitnik o kvalitetu života kao dopunsko sredstvo za procenu potrebe za supstitutivnom terapijom (Prilog 1) (43, 50). Takodje, kako opšti, tako i organ specifični upitnici su korisni za evaluaciju efekta rane supstitucije obzirom da neke studijski podaci ističu da supstitutivna terapija tiroksinom popravlja skorove upitnika koji odnose na tegobe (uključujući i mentalnu usporenost) i psihometrijske karakteristike u poredjenju sa placebo (51-52).

Uopšteno govoreći, korist od tretmana zavisi od stepena tiroidne disfunkcije u SCH i rizika od progresije u manifestnu hipotireozu. Relevantni faktori za odluku o lečenju u odsustvu simptoma su vrednosti serumskog TSH, koncentracija antitiroidnih antitela, veličina žlezde, i komorbiditeti (1, 33, 53). Žalbe pacijenata sa umerenim hipotiroidizmom mogu biti povremeno pogrešno interpretirane, pošto su identične nespecifičnim tegobama u opštoj populaciji iste starostne dobi. Prevalenca SCH u opštoj populaciji je visoka, čak 17% medju ženama i starijim odraslim osobama (22). Iz tog razloga, korisno je objektivizirati efekte i SCH i eutiroidizma u lečenih pacijenata kliničkom skalom za procenu hipotiroidizma.

Mada postoje kontroverze kada je u pitanju efikasnost tretmana levotiroksinom u SCH, lek se širok koristi zbog potencijalnog pozitivnog uticaja na simptome, zaštite od asimptomatskih komplikacija ili prevencije nastanka manifestne hipotireoze. Odluka o otpočinjanju lečenja SCH je uglavnom bazirana na koncentraciji TSH i nivou antitiroidnih antitela, tegobama bolesnika, kvalitetu života i prisutnim komorbiditetima (1, 33). Na žalost, tegobe pacijenata sa umerenim hipotiroidizmom su identične onima koje se javljaju u opštoj populaciji iste starostne dobi. Neke studije su procenjivale učestalost i konzistenciju žalbi i tegoba velikog broja pacijenata sa SCH. Medju brojni čestim simptomima, nespecifičnim za umerenu hipotireozu, suva koža i lošije pamćivanje su bili najučestliji u Colorado studiji (32, 34). Pacijenti sa SCH mogu tolerisati svoje simptome na različite načine, što potencira značaj procene kvaliteta života. Klinička evaluacija standardizovanim skorovima korišćena u našoj studiji obezbeđuje informacije o težini tiroidne disfunkcije i omogućuje kvalitetniju evaluaciju efekta lečenja.

1.5. Supklinička hipotireoza i novi markeri ateroskleroze- metabolički i hematološki

Samo nekoliko studija se bavilo efektima postizanja rane supstitucije supkliničke hipotireoze na telesnu gradju. SCH se smatra jednim od uzroka gojaznosti. Zabeleženo je da je indeks telesne mase značajno viši u osoba sa SCH nego u zdravih kontrola (54-55). CRP, fibrinogen i homocistein se, u

poslednje vreme, masovno koriste kao novi markeri kardiovaskularnog rizika (56-61). Monzani i sar. iznose podatke o povišenim nivoima homocisteina u pacijenata sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim kontrolama (59). Imajući u vidu da hiperhomocisteinemija ubrzava oksidaciju LDL i vodi u endotelnu disfunkciju, jasno je da su pacijenti sa SCH u riziku od akcelerirane ateroskleroze (60-61).

Brojne studije potenciraju vezu izmedju SCH i rane insulinske rezistencije i povišenog insulina bazalno (62-64). Sa druge strane, postojeći podaci ne ističu razliku u nivoima glikemije našte, HbA1c, kao ni u prevalencije dijabetesa izmedju pacijenata sa SCH i zdravih kontrola (65-67). Imajući u vidu ulogu insulinske rezistencije u nastanku brojnih kardiovaskularnih oboljenja, ovi podaci imponuju kao veoma važni za kliničku praksu.

Tiroidni hormoni regulišu metabolizam lipida na nekoliko različitih načina. Skorašnja studija ističe podatak da je porast TSH za 1 mIU/L praćen porastom ukupnog holesterola za 0.09 mmol/L u žena i 0.16 mmol/L u muškaraca (56). Rezultati nedavne studije ukazuju da je povišen nivo triglicerida nezavistan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u pacijenata sa SCH (20). Postoje podaci i o povećanim vrednostima apolipoproteina B u osoba sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim kontrolama (68).

Lečenje SCH, osobito umerene forme, je još uvek predmet debate. Uprkos vrlo ekstenzivnim ispitivanjima poslednje dve decenije, odnos izmedju supkliničke hipotireoze, metabolizma lipida i kardiovaskularnih oboljenja je još uvek kontroverzan. Brojne studije su pokazale da umerena tiroidna hipofunkcija može predstavljati faktor rizika za metabolička i kardiovaskularna oboljenja. Ogromna epidemiološka Colorado studija je potvrdila pozitivnu korelaciju izmedju serumske koncentracije TSH i dislipidemija (32). Znatno je veći broj opservacionih studija koje ističu nepoželjne promene lipidnog profila u individua sa SCH u poredjenju sa brojem studija koje podvlače da je lipidni status nepromenjen u SCH (29, 36). Prethodne analize proistekle iz malih interventnih studija nisu potvrdil značajan uticaj LT4 na lipidni profil (29, 36). Jedna od najvećih studija koja je istakla značajnu redukciju totalnog holesterola i LDL frakcije nakon terapije levotiroksinom je randomizovana, dvostruko slepa studija preseka Razvi-ja i saradnika (38). Skorašnja meta-analiza randomizovanih placebo kontrolisanih studija je pokazala da tretman levotiroksinom ima jasan efekat na koncentraciju ukupnog holesterola i LDL holesterola u pacijenata sa SCH, uključujući i one sa umerenom SCH (70).

Osim poremećaja metabolizma lipida, za SCH je karakterističan i porast enzima jetre, kao povećana učestalost metaboličkog sindroma (61, 71). Postoje ograničeni podaci o postojanju reverzibilnih poremećaja koagulacije i fibrinolize u hipotireoze. U blagom hipotiroidizmu, kakav je SCH, verovatnije je da je rizik od tromboze povišen, dok je u pacijenata sa značajnijim stepenom hipotireoidizma učestalija sklonost krvavljenju, obzirom da je usporena razgradnja vitamin K zavisnih faktora koagulacije (72-76). Ovo se čini relevantnim obzirom da hipotireoza, na osnovu prethodno rečenog, može imati potencijalni uticaj na hemostazu i, samim tim, na efekat antikoagulantne terapije.

1.6. Supklinička hipotireoza i kardiovaskularni poremećaji

Odnos izmedju SCH i kardiovaskularnih događaja je dugo vremena unazad u fokusu brojnih studija. Selmer i sar. u velikoj epidemiološkoj studiji ističu da je rizik od tzv. major neželjenih kardiovaskularnih događaja u SCH povišen (20). Analize prospektivnih kohortnih studija su pokazale da je SCH udružena sa povećanim mortalitetom od koronarne arterijske bolesti, kao i povećanim rizikom od nastanka srčane slabosti i moždanog udara (21). Dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija Monzani-ja i sar. je pokazala postojanje disfunkcije leve komore, koja se normalizovala nakon supstitucije tiroksinom (22). Nakon već pomenutog rada Razvi-ja i sar. koji su pokazali jasne benefite rane supstitucije na kardiovaskularne faktore rizika i endotelnu funkciju, skorašnja meta-analiza ističe pozitivan uticaj lečenja na progresiju debljine karotidnog intima-

medija kompleksa (IMK), moguće redukujući faktore rizika za njihovo javljanje u SCH (38, 80). Ograničenje ove analize je mali broj randomizovanih kontrolisanih studija sa prosečno malim brojem uključenih ispitanika, što govori u prilog potrebe za većim interventnim studijama koje bi eventualno potvrdile dobijene podatke .

Imajući u vidu pivotalnu ulogu tiroidnih hormona u funkcionisanju kardiovaskularnog kontinuuma, ne iznenadjuje da supklinička tiroidna disfunkcija rezultira promenama u srčanoj frkvenci, arterijskom krvnom pritisku (dijastolna hipertenzija), minutnom volumenu i kontraktilnosti, kao i u vaskularnoj rezistenciji (16,81). Prethodno navedene promene uključujući i koronarnu arterijsku bolest baziranu na akceleriranoj aterosklerozi i endotelnu disfunkciju, kao i srčanu slabost su jasno povezane sa SCH, ali efekti supstitutivne terapije levotiroksinom nisu sasvim dokazani (1-3, 25-24,79,82-87). Pojašnjenje uticaja tretmana levotiroksinom na kardiovaskularni rizik u SCH bi doprinelo planiranju strategije kardiovaskularne prevencije za ove pacijente.

Supklinička hipotireoza je takodje povezana sa morfološkim alteracijama, globalnom, sistolnom i dijastolnom disfunkcijom, kao i plućnom hipertenzijom, za koje je dokazano poboljšanje nakon uvidjenja supstitutivne terapije (85-87).

Već je rečeno da deficit tiroidnih hormona dovodi do porasta venske rezistencije i dijastolne hipertenzije (8,88). Uspostavljanje normalne serumske koncentracije tiroidnih hormona doprinosi normalizaciji arterijskog krvnog pritiska (88).

Sem dijastolne hipertenzije, za hipotiroidizam je karakterističan nizak cardiac output (proizvod srčane frekvence i udarnog volumena), usporen srčani rad i nizak pritisak punjenja (89). Stimulacija β -adrenergičkih receptora trijodtironinom u sklopu supstitucije rezultira porastom pulsa (90). Povišen TSH je takodje doveden u vezu sa produženim QT intervalom, koji predstavlja faktor rizika za nastanak malignih poremećaja ritma i iznenadnu srčanu smrt (8, 88, 91). Atrioventrikularna valvularna regurgitacija je sa visokom prevalencom registrovana u osoba sa tiroidnom disfunkcijom (90). Tačnije rečeno, nadjena je značajna povezanost izmedju Hashimoto tiroiditisa i prolapsa mitralne valvule, koji može voditi uvećanju leve pretkomore, valvularnoj atrijalnoj fibrilaciji i posledičnoj srčanoj slabosti (92).

Uticaj SCH na funkciju i strukturu srca se reflektuje i na plućnu cirkulaciju takodje, doprinoseći porastu SPDK kao indirektnoj meri plućne hipertenzije. Takodje, zabeleženo je smanjenje SPDK nakon uvođenja LT4 (79).

Sve ove činjenice su jako značajane imajući u vidu da je u pacijenata sa TSH manjim od 10 mIJ/L odluka o lečenju zasnovana na proceni pacijenta ponaosob, koja uključuju postojanje simptoma tkivnog hipotiroidizma ili faktora rizika za kardiovaskularne događaje. Dakle, na odluku o modalitetu lečenja utiču oba parametra: vrednost TSH i subjektivne tegobe pacijenta (21, 24-25). Metaanaliza sa uključenih skoro 60 000 pacijenata podvlači povišen rizik za nastanak neželjenog koronarnog događaja, kongestivne srčane slabosti i moždanog udara u pojedinaca sa povišenim nivoima TSH (2-3, 26). Opservacione studije, koje obuhvataju pacijente sa SCH, registruju niži rizik od nastanka srčane slabosti, niži ukupni mortalitet i manju učestalost nastanka ishemijskih kardiovaskularnih događaja u pacijenata mlađih od 70 godina koji dobijaju hormonsku supstituciju u poredjenju sa kontrolnom grupom koja nije dobijala LT4 (2-3, 22, 25-26).

1.7. Promene ehokardiografskih parametara u supkliničkoj hipotireozi

Svi prethodno izneti poremećaji u strukturi i funkciji srca mogu biti objektivizirani kroz modifikacije nekoliko ehokardiografskih parametara: povišen indeks mase leve komore kao i indeks miokardne performanse (IVCT, IVCT/ET), umerena sistolna disfunkcija (povišen PEP/ET u miru), oštećena dijastolna funkcija (produžen IVRT, smanjen E/A) (13, 81, 85-87, 93-98). Ovde je potrebno posebno naglasiti da je srednja vrednost dijametra leve pretkomore korigovana u odnosu na površinu tela značajno veća u pacijenta sa SCH u poredjenju sa zdravim kontrolama, iako na gornjoj granici referentnih vrednosti (99). Imajući u vidu da se u levoj pretkomori prelama čitava

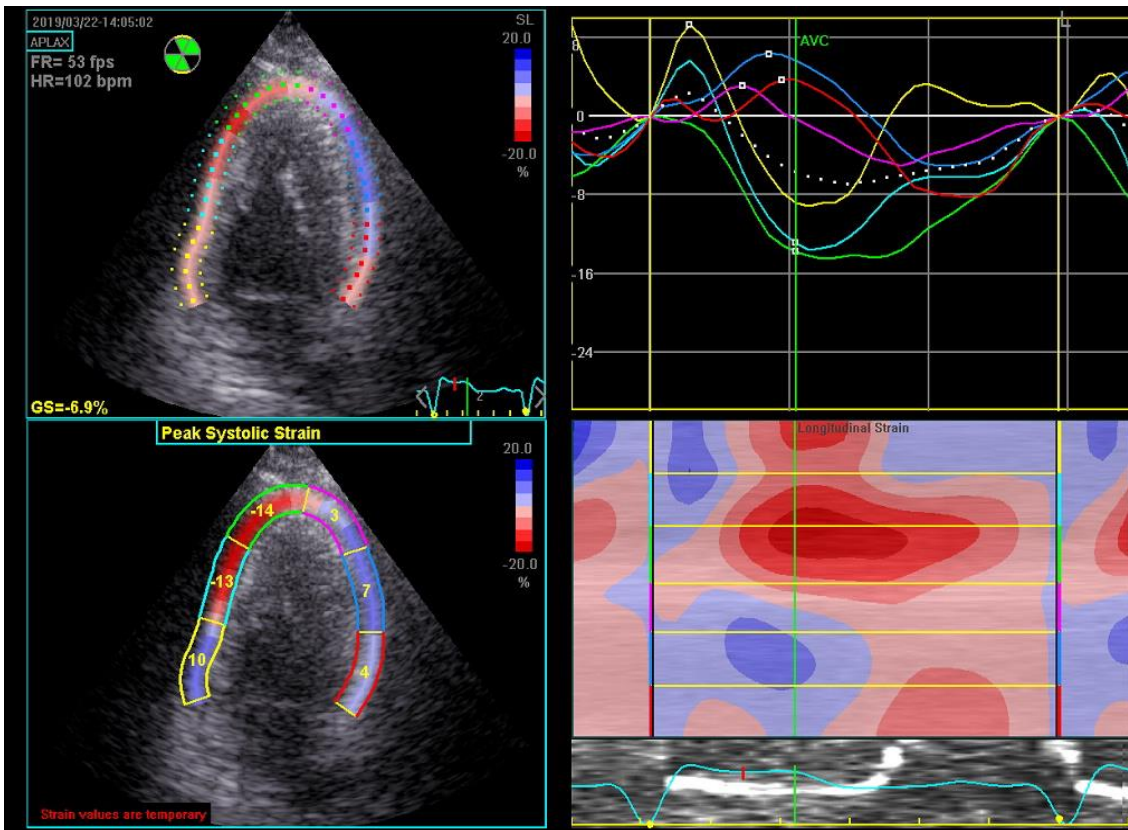
hemodinamika srca, ovaj trend imponuje kao klinički veoma značajan. Kao patofiziološki supstrat se može označiti dilatacija LP u pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom na terenu povećanog pritiska punjenja LK i povišenog pritiska u LP. Većina ovih promena reaguje na supstitutivnu terapiju, tako da uspostavljenije eutiroidnog stanja u načelu vodi normalizaciji kardiovaskularne hemodinamike (13, 85-87, 96-98, 100). Takođe, potrebno je naglasiti da je nekoliko studija dokazalo posledične morfofunkcionalne promene DK usled povećanja pritiska punjenja LK u pacijenata sa SCH u poredjenju sa zdravim kontrolama. Najvažnije su porast debljine zida DK, koji se pokazao kao ireverzibilan nakon uvođenja supstitutivne terapije, za razliku od oštećenja globalne i dijastolne funkcije koje su se poboljšale nakon uvođenja LT4 (100-101).

1.8. Miokardni strejn- definicija

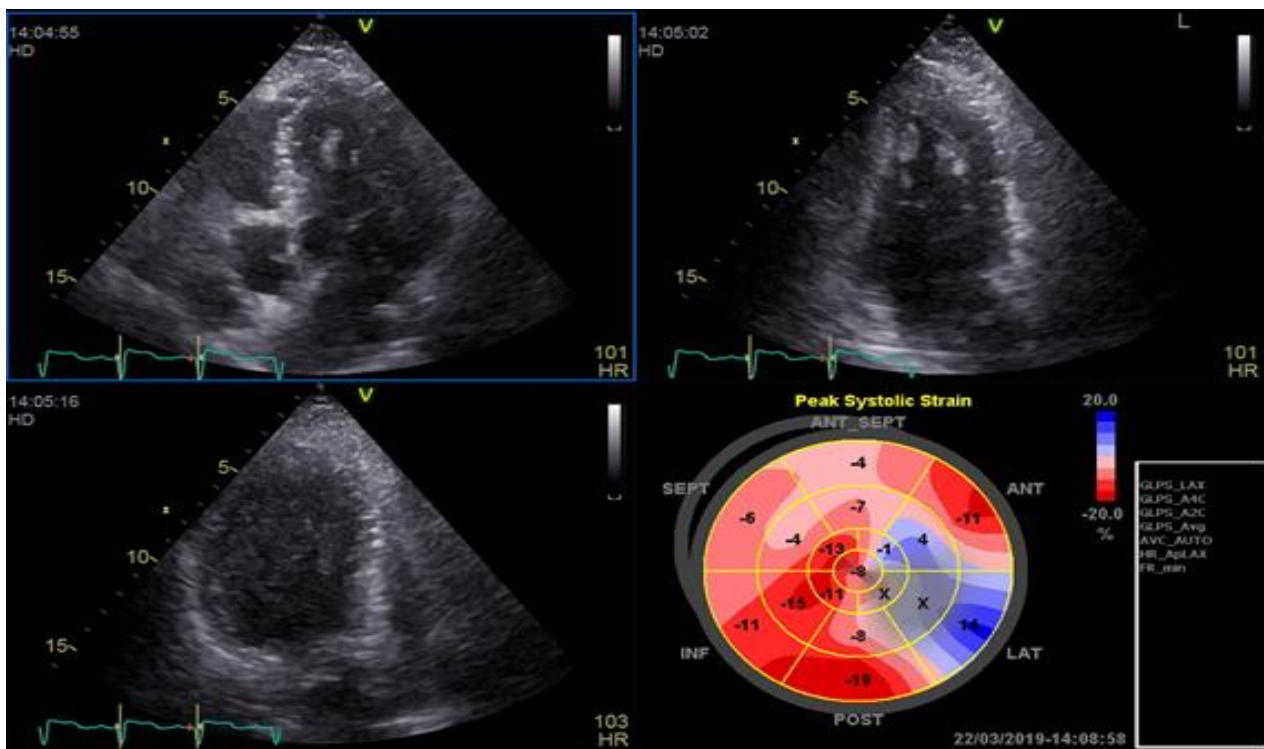
Strejn (strain) je deformacija ili rastezanje srčanog mišića. To je frakcionisana promena dužine jednog dela srčanog mišića (skraćanje ili izduženje, zadebljanje ili istanjenje) u odnosu na početnu dužinu. Značaj strejna je što daje informacije o deformaciji srčanog mišića, regionalnoj ili globalnoj. Prednost strejna u odnosu na druge načine procene kontraktilnosti je da ne zavisi od pokreta srca. Deformacija LK se analizira u toku srčanog ciklusa, izražena kroz globalni longitudinalni, cirkumferentni i radijalni strejn. Longitudinalni strejn se meri u apikalnom preseku sa 2 šupljine, 4 šupljine i 3 šupljine. Svaki od navedenih apikalnih preseka srca se sastoji od 6 segmenata, pa je globalni longitudinalni strejn (GLS) vrednost izvedena iz proseka 18 segmentnih maksimalnih sistolnih vrednosti strejna (Slika 4 i 5) (102-104).

Globalni radijalni i cirkumferentni strejn se procenjuju u poprečnom parasternalnom preseku, u nivou sredine LK. Rotacija predstavlja okretanje srca oko uzdužne osovine, pri čemu baza srca i vrh se kreću u suprotnim smerovima. Izražava se u stepenima. Radijalni strejn meri zadebljanje ili istanjenje srčanog mišića, dok cirkularni strejn meri skraćanje ili izduženje srčanog mišića duž krivine LK. Poprečni parasternalni presek je takođe podeljen u 6 segmenata, pa su globalne vrednosti radijalnog i cirkumferentnog strejna izvedene iz proseka 6 segmentnih maksimalnih sistolnih vrednosti strejna (103). Prema skorašnjoj metaanalizi normalne vrednosti GLS se kreću od -15.9% do -22.1%, GCS od -20.9% do -27.8% i GRS od 35.1% do 59.0% (104).

Globalni longitudinalni strejn je mera sistolne funkcije LK. On je vrlo značajan kod finih promena EF (kod primene hemioterapije, kod asimptomatskih promena na zaliscima) tako da je primenljiv u proceni EF u pacijenata sa SCH. Trodimenzionalna strejn vizualizacija i merenje se sprovodi u apeksnom preseku sa 4 šupljine, u toku tri uzastopna srčana ciklusa. U tom preseku merimo ESD, EDD, EF leve komore, određujemo globalni longitudinalni i cirkumferentni strejn, rotaciju i sistolne amplitude pokreta lateralnog segmenta mitralnog anulusa (MAPSE) što nam je surogat za procenu funkcije LK (102-104).



Slika 4. Longitudinalni strejn-2 šupljine (Pandrc i sar.)



Slika 5. Globalni longitudinalni strejn-4, 2 i 3 šupljine (Pandrc i sar.)

1.9. Miokardni strejn i supklinička hipotireoza

Promene u srčanoj kontraktilnosti se uobičajeno izražavaju promenama u ehokardiografskim vrednostima strejna. Velika studija sa 2831 učesnikom je potvrdila da je smanjenje longitudinalnog, cirkumferentnog i radijalnog strejna povezano sa povećanim sveukupnim mortalitetom (105). Postoji jasan veza između različitih komponenti mehaničke funkcije LK i specifičnih kardiovaskularnih događaja. Niži globalni longitudinalni strejn je udružen sa povećanim rizikom od koronarne bolesti, dok je snižen cirkumferentni strejn značajan prediktor za nastanak srčane slabosti (105-106). Takođe, obzirom da se promene u LK, nastale usled povećanog pritiska punjenja, prenose na DK, ne iznenadjuju poremećaju mehanike u desnom srcu u pacijenata sa SCH. Tkivni hipotiroidizam rezultira prvenstveno promenama na nivou subendokardnih vlakana, što se objektivizira sniženim vrednostima globalnog strejna i strejna slobodnog zida DK u poredjenju sa zdravim kontrolama (101).

1.10. Efekat terapije levotiroksinom na ehokardiografske parametre u supkliničkoj hipotireozi

Patofiziologija suptilnih promena u SCH predstavljenih alteracijama u vrednosti nekoliko ehokardiografskih parametara uključuje direktne i indirektne efekte tiroidnih hormona na kardiovaskularni sistem kao rezultate njihovih genomskih i negenomskih efektornih mehanizama (9, 17). Ova minimalne promene u serumskoj koncentraciji tiroidnih hormona rezultiraju smanjenjem pumpne funkcije srca u celini, kao i globalne sistolne i globalne longitudinalne, cirkumferencijalne i radijalne sistolne funkcije leve komore (8-9, 14-15, 22, 79, 107-109). Skorašnje studije izveštavaju o značajnom smanjenju sistolne i dijastolne srčane funkcije u pacijenata sa autoimunom tiroidnom bolesti u poredjenju sa zdravim kontrolama. Takođe, smatraju svako poboljšanje srčane funkcije kao klinički značajno, što podržava ranu supstituciju SCH (77, 110). Nedavno publikovani studijski rezultati podvlače merljive razlike u nekim ehokardiografskim parametrima dobijene prilikom poredjenja grupe pacijenata sa SCH i kontrolne grupe bazalno, odnosno prilikom testiranja ispitanika sa SCH pre i nakon lečenja levotiroksinom (2-4, 26). Ovi rezultati ističu potrebu za monitoringom srčane morfologije i funkcije u individua sa SCH na supstituciji levotiroksinom da bi se obezbedila bolja objektivnost u proceni efekta lečenja i razlog za rano uvođenje supstitutivne terapije. U celini uzevši, značajan broj skorašnjih istraživanja izveštava o značajnim poremećajima sistolne i dijastolne funkcije srca u pacijenata sa autoimunom tiroidnom bolešću u poredjenju sa zdravim kontrolama. Takođe podvlače da je svako njihovo poboljšanje, iako ne statistički, klinički značajno, što je još jedan argument u prilog rane supstitucije SCH (14, 111).

Veći broj studija ističe da supstitutivna terapija ima multiple efekte, kako na morfologiju, tako i na funkciju srca. Dimenzije LK, kao što su debljina zidova, masa LK i indeks mase LK su veći u osoba sa SCH u poredjenju sa zdravim kontrolama (87, 98, 112). Takođe je dokazano da supstitutivna terapija rezultira i smanjenjem debljine srčanih zidova kao i mase LK (87, 98).

Uobičajeni ehokardiografski nalaz u SCH je umerena sistolna disfunkcija, merena senzitivnim ehokardiografskim metodama (9, 56, 98, 100, 112). Sistolna funkcija LK je pod uticajem preload-a (prethodno opterećenje), afterload-a (naknadno opterećenje) i miokardne inotropone funkcije. Rana supstitucija smanjuje EDV (smanjuje prethodno opterećenje kao rezultat sistemske vazodilatacije indukovane LT4) (9, 56, 98, 100, 112). Skorašnji nalazi sugerišu da supstitutivna terapija levotiroksinom nema uticaja na naknadno opterećenje, mereno ESV-om (112).

Od značaja je i podatak da je indeks miokardne performanse (Tei indeks) značajno niži u pacijenata sa SCH na supstituciji (16, 97). Tei indeks kombinuje sistolne (IVCT –izovolumetrijsko vreme

kontrakcije i ET-ejekciono vreme) i dijastolne (isovolumetrijsko vreme relaksacije-IVRT) vremenske intervale, kao indekse perifernog hipotiroidizma i ehokardiografske markere SCH (16, 97). Suptilni poremećaji dijastolne funkcije u SCH se objektiviziraju produženim IVRT i deceleracionim vremenom, povećanim odnosom preejekciono/ejekciono vreme i smanjenim odnosom E/A. Mada je dijastolna funkcija, izražena kroz IVRT, DT i E/A, značajno oštećena samo u manifestnoj hipotireozi, važno je istaći dokazano poboljšanje parametara nakon otpočinjanja lečenja levotiroksinom i u supkliničkoj i u manifestnoj formi (14). Nasuprot prethodno nabrojanim indeksima LK izovolumetrijske faze, zavisnim od opterećenja, odnos dP/dt kao manje zavistan od opterećenja, preciznije reflektuje funkciju LK. Dokazano je da supstitutivna terapija popravlja globalnu kontraktilnost LK u pacijenata sa SCH, izraženu odnosom dP/dt (9, 113).

1.11. Efekat terapije levotiroksinom na vrednosti strejna u supkliničkoj hipotireozi

Nepoželjan trend serumskih vrednosti tiroidnih hormona u SCH rezultira u redukciji pumpne funkcije srca, kao i u smanjenju globalne sistolne funkcije kao i globalne longitudinalne, cirkumferentne i radijalne sistolne funkcije leve komore (1, 8-9, 14-16, 22, 79, 107-108). Indeksi miokardne funkcije su obično EDV, ESV, EF procenjivana 3D ultrazvukom, svi tipovi strejnova. Brojne studije su izučavale kontraktilnost miokarda u supkliničkoj hipotireozi, sugerišući snažnu korelaciju između SCH i nižih vrednosti strejnova LK. Takođe ističu da supstitutivna terapija poboljšava vrednosti strejna LK (14-15, 107-108). Prethodni rezultati takođe podržavaju tromesečnu probnu terapiju u simptomatskih pacijenata sa SCH mlađih od 65-70 godina (2-4, 15). Supstitutivna terapija rezultira u poboljšanju vrednosti globalnog longitudinalnog, cirkumferentnog i radijalnog strejna (14-15, 107-108). Interesantno je zapažanje da vrednosti arterijskog krvnog pritiska imaju uticaj na interpretaciju strejna. Može se takođe implicirati da smanjenje krvnog pritiska nakon uvođenja supstitutivne terapije, praćenog poboljšanjem vrednosti strejna nastaje kao direktni i indirektni efekat supstitucije sugerišući njene višestruke prednosti (2-4, 107-108).

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Evaluiranje efekta rane supstitucije SCH na kliničke simptome i znake nedostatka tiroidnih hormona, koji se objektiviziraju kliničkom skalom za procenu hipotireoze i fizikalnim nalazom inicijalno i nakon supstitucije u trajanju od tri meseca.
2. Procena uticaja rane supstitucije na kvalitet života, kvantifikovan upitnikom Svetske zdravstvene organizacije za subjektivnu procenu zdravstvenog statusa SF-36 .
3. Jedan od ciljeva studije je i kvantifikacija uticaja terapije Levotiroksinom na parametre telesne kompozicije, bazične hemodinamske parametre, kao i nivoe biohumoralnih faktora, uključujući markere upale, nove surogate kardiovaskularnih markera, krvne analize, glikemiju i insulinemiju našte, markere renalne i bubrežne funkcije, elektolite i enzime, parametre koagulacije, lipidni status sa apolipoproteinima, te tiroidni status sa antitelima na strukture tiroideje.
4. Analiza značajnosti razlike inicijalnih i kontrolnih vrednosti standardnih ehokardiografskih i strain parametara kojima se opisuje struktura leve i desne komore, sistolna, dijastolna i globalna srčana funkcija, kao i mehanika levog i desnog srca, te efekat supstitucije na iste.
5. Bolja procena kliničkog benefita će pomoći u opredeljivanju da li prekinuti ili nastaviti supstitutivnu terapiju LT4 i da li korist od terapije opravdava ranu supstituciju, rezultujući u definisanju početnih supstitutivnih doza LT4 i ciljanih vrednosti TSH kao jednom od ciljeva studije.

3 METOD

3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja

Studija je po karakteru prospektivna, sprovedena u periodu novembar 2014.- decembar 2016. u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije i Klinici za urgentnu internu medicinu Vojnomedicinske akademije.

3.2. Selekcija ispitanika

Veličina uzorka za analizu je određena po formuli $n = z^2 \cdot p \cdot (1-p) / E^2$. Predviđen broj ispitanika je određen na osnovu učestalosti supkliničke hipotireoze u opštoj populaciji.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili prisustvo nelečene SCH, biohemijski definisane kao koncentracija serumskog TSH između gornje normalne granice (4 mIU/L) i 10 mIU/L duže od 3 meseca uz normalan FT4, pozitivna antitiroidna antitela i / ili ehosonografski nalaz karakterističan za hronični autoimuni tiroiditis. Normalne vrednosti tiroidnih hormona su : TSH: 0.27-4.00 mIU/mL, fT3: 1.80-4.60 pg/ml, fT4: 0.93-1.70 ng/dl prema standardima biohemijske laboratorije naše Klinike.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su:

1. nepotpuna medicinska dokumentacija (prethodne vrednosti TSH);
2. prethodna istorija oboljena štitaste žlezde;
3. oboljenja koja utiču na tiroidni status i lipidni metabolizam kao što su trudnoća, laktacija, tumori, hepatična insuficijencija (alanin aminotransferaze-ALT i/ili aspartat aminotransferaze- AST iznad 100 U/L), bubrežna insuficijencija (kreatinin iznad 105mol/L i jačina glomerularne filtracije [eGFR] ispod 60 mL/min /1.73 m² izračunata pomoću MDRD formule (Modification of Diet in Renal Disease));
4. uzimanje lekova koji utiču na tiroidni ili lipidni metabolizam (statini, fibrati, amiodaron, litijum, kortokosteroidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovim antiepileptici, rifampicin, furosemid, heparin) u poslednjih 6 meseci;
5. prethodna ili aktuelna ozbiljna medicinska stanja, uključujući šećernu bolest ili koronarnu okluzivnu bolest;
6. znaci hemoragijskog sindroma, ili uzimanje lekova koji mogu da modifikuju parametre hemostaze koji se ispituju, uključujući acetilsalicilnu kiselinu ili diuretike;
7. aktuelno znaci hemoragijskog sindroma;
8. pušenje.

Kompletna medicinska dokumentacija , uključujući prethodnu istoriju krvavljanja i pušenja, je arhivirana. Dobijen je informisani pristanak od svih ispitanika uključenih u studiju. Sve procedure u studiji primenjene na ljudima su bile u skladu sa etičkim standardima Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i sa Helsinškom deklaracijom iz 1964. i njenim kasnijim amandmanima i komparabilniom etičkim standardima.

3.3. Protokol studije i instrumenti merenja

Protokol studije se sastoji iz tri dela i sprovodi se inicijalno i na kontrolnom pregledu 3 meseca nakon postizanja zadovoljavajućeg kvaliteta supstitucije.

3.3.1. Protokol studije (prvi deo) – opšti podaci , kliničke karakteristike i kvalitet života

Prvi deo studijskog protokla se odnosi na uzimanje opštih podataka (broj telefona, adresa, pol, godine starosti, pridružena oboljenja, povrede, operacije, lekovi, prva menstruacija,

menopauza,estrogena terapija, alkohol, pušenje, aktivan/sedanteran način života). Pacijenti popunjavaju opšti upitnik Svetske zdravstvene organizacije za subjektivnu procenu zdravstvenog statusa SF-36 i bolest specifični upitnik sa kliničkom skalom za procenu hipotireoze. Skraćena forma 36 upitnika (SF-36) (Prilog 1) kao generički upitnik za procenu kvaliteta života validiran na srpskom jeziku je kompletiran pre kliničkog pregleda (69). Korišćen je za kvantifikaciju opšteg zdravstvenog statusa ispitanika, uzimajući u obzir i mentalnu i fizičku komponentu. Viši ukupni SF 36 skor predstavlja bolji kvalitet života.

Za procenu kliničkih simptoma i znakova nedostatka tiroidnih hormona korišćena je Billewicz-eva skala, modifikovana od strane Zulewskog i saradnika kojom je obuhvaćeno 12 simptoma i znakova (periorbitalni edem, zatvor, dobijanje na težini, hladna koža, parestezije, suva koža, gruba/perutava koža, promuklost, smanjeno znojenje, usporenost, oštećen sluh, odložen Ahilov refleks); maksimalni skor je 12 a tumači se na sledeći način: 1-3- klinički eutiroidni pacijenti, 3-4 simptomi i znaci supkliničke hipotireoza, ≥ 5 simptomi i znaci manifestne hipotireoze.

3.3.2. Protokol studije (II deo) - fizikalni nalaz, ultrazvuk štitaste žlezde, i laboratorijski parametri

Drugi deo protokola podrazumeva fizikalni nalaz, ultrazvučni nalaz štitaste žlezde i laboratorijsku dijagnostiku.

3.3.2.1. Protokol studije (II deo) - fizikalni nalaz i ultrazvuk štitaste žlezde

Mereni su visina (centrimetri) i težina (kilogrami), i na osnovu njihove vrednosti, izračunavan indeks telesne mase (body mass index –BMI = težina (kg)/visina² (m²)). Obim struka (cm) je meren na sredini između poslednjeg rebra i spinae iliaca anterior superior. Obim kuka je takodje meren i izražavan u cm. Odnos obim struka/obim kuka je korišćen za definisanje abdominalne gojaznosti. Arterijski krvni pritisak je meren svakom pacijentu tri puta, i kao reprezentativna je uzeta srednja vrednost sva tri merenja. Povišen arterijski krvni pritisak je definisan kao vrednost jednaka ili veća od 130/85 mmHg.

Ultrazvučnim aparatom marke Ultrasonic (Kanada) sa linearnom sondom frekvence 8 Hz je opisana veličina žlezde (normalne veličine, povećana ili smanjena), ehogenost (izo, hiper ili hipoehogenost), homo/heterogenost i vaskularizacija (uredna, povećana ili smanjena).

3.3.2.2. Protokol studije (II deo) – laboratorijska dijagnostika I

Uzorkovanje krvi je sprovedeno u jutarnjim časovima, između 08.00-09.00h, nakon prekononoćnog gladovanja, sakupljeni plazma i serum su deponovani na ledu do početka obrade.

Odredjivani su sledeći parametri : sedimentacija, C- reaktivni protein (CRP), fibrinogen, homocistein, leukociti, neutrofili, eritrociti, hemoglobin, hematokrit, MCV(mean corpuscular volume), MCH (mean corpuscular hemoglobin), MCHC(mean corpuscular hemoglobin concentration), trombociti, glikemija i insulinemija bazno, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, proteini, albumini, kalijum, natrijum, kalcijum, fosfor ALT, AST, kreatinin fosfokinaza (CK), laktat dehidrogenaza (LDH), international normalized ratio (INR), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT), ukupni holesterol (TC), LDL-C(low-density lipoprotein cholesterol), HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol), trigliceridi (TG), apolipoprotein B (apoB) and A1 (apoA1), slobodan tiroksin (FT4), tiroidstimulišući hormon (TSH), antitela na tiroksin peroksidazu i antitiroglobulinska antitela (anti TPO at, anti Tg at).

3.3.2.3. Protokol studije (II deo) – laboratorijska dijagnostika II

Sedimentacija je određivana metodom po Westergrenu. Referentne vrednosti su od 0 to 20 mm/h za žene i od 0 do 15 mm/h za muškarce. C reaktivni protein (CRP) je određivan nefelometrijom, lateks imunoesejom (TBA-200FR, Tokyo, Japan). Fibrinogen, INR, APTT su određivani analizatorima, uz pomoć kitova Dade Behring Marburg GmbH. Ukupni homocistein u plazmi je meren Abbott Homocysteine (HCY) assay (FPIA- Abbott Diagnostics). Sve analize iz pune krvi određivane su uz pomoć Advia 120 hematološkog sistema (automatizovan analizator). Uz pomoć automatskog analizatora HITACHI 7020 (902), Japan, određivani su sledeći parametri: glikemija našte, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, proteini, albumini, holesterol velike gustine lipoproteina, trigliceridi, ukupni holesterol, kalcijum (Ca), fosfor (P), alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), kreatin kinaza (CK), laktat dehidrogenaza (LDH). Lp(a) je meren komercijalno dostupnim testom enzimske imunoadsorpcije (Strategic Diagnostics, Newark, DE). Insulinemija je merena DRG:HYBRiD-XL® imunoesejom uz pomoć analizatora proizvođača DRG International, Inc. Indeks insulinske rezistencije (HOMA –IR) je izračunavan iz formule: insulinemija našte (mU/L) x glikemija našte (mmol/L) /22.5 (114). Natrijum (Na) i kalijum (K) su mereni analizatorom Refurbished AVL 9180 / Medica Easylyte. Imunoturbidimetrijski esej je korišćen za merenje apolipoproteina A1 i apo B (centrifugalni analizator Cobas Bio). Serumski FT3(3.95-6.8 pmol/L), FT4 (12-20 pmol/L), i TSH(0.3-4.0 mIU/L) su mereni pomoću komercijalno dostupnih automatizovani hemiluminiscensnih sistema uz adekvatne kitove (ACS: 180, Chiron Diagnostics, East Walpole, MA, USA). Anti-TPO and anti-Tg antitela su određivana RIA metodom (Inep, Beograd, Srbija), normalne vrednosti za anti TPO su ispod 35 U/ml.

3.3.2.4. Protokol studije (II deo) – laboratorijska dijagnostika III

Jačina glomerularne filtracije (GFR) je određivana uz pomoć formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (115).

Nealkoholni steatohepatitis (NAFLD) je definisana odnosom AST /ALT <1.

LDL holesterol je izračunavan uz pomoć Friedwald formule (LDL-C= TC- HDL-C- TG/2.2)(72).

TC/HDL –C je određivan kao dobar prediktor kardiovaskularnih događaja, odnos LDL-C/HDL-C je korišćen kao indeks ateroskleroze.

Ukupna akumulirana lipidna rezerva organizma je izračunavan po formuli: (obim struka (cm) – 65) x (koncentracija triglicerida (mmol/L)) za muškarce i (obim struka (cm) – 58) x (koncentracija triglicerida (mmol/L)) za žene (116).

Metabolički sindrom (MS) je definisan prisustvom ≥ 3 od sledećih elemenata: (1) centralna gojaznost definisana kao obim struka ≥ 90 percentila za godine i pol; (2) povišen sistolni i/ili dijastolni pritisak ≥95 percentila za godine i pol; (3) hipertriceridemija TG ≥ 1.24 mmol/L, ili više od 90 percentila za referentnu populaciju; (4) nizak serumski HDL ≤ 1.03 mmol/L ili ≤ 5 percentila za referentnu populaciju i (5) povišena glikemija našte (IFG) definisana kao vrednosti veće od ≥ 5.6 mmol/L (117).

3.3.3. Protokol studije (III deo)- elektrokardiografske i ehokardiografske varijable

Treći deo protokola podrazumeva dalju morfološku dijagnostiku u smislu određivanja elektrokardiografskih i ehokardiografskih varijabli. Ultrazvukom srca su određivani parametri koji se odnose na morfologiju, funkciju i mehaniku levog i desnog srca. Ultrazvučni aparat iE33xMATRIX (Philips-Healthcare) sa sondom X5-1 je korišćen u procesu vizualizacije.

3.3.3.1. Protokol studije (III deo)- elektrokardiogram

EKG varijable (srčana frekvenca, PR interval, QT interval, korigovani QT interval) su mereni pre intervencije i 3 meseca nakon postizanja eutiroidnog stanja.

3.3.3.2. Protokol studije (III deo)- ehokardiogram: standardne morfološke varijable

Sledeći parametri morfologije leve komore su mereni: anteroposteriorna dimenzija leve pretkomore (LP), endsistolni i enddijastolni dijametar leve komore (LK), debljina interventrikulnog septuma (IVS) i zadnjeg zida, relativna debljina zadnjeg zida ($2 \times$ debljina zadnjeg zida / enddijastolni dijametar (EDD)), indeks hipertrofije LK. Masa LK je izračunavana iz formule : $0.8 (1.04 (EDD+debljina\ zadnjeg\ zida)^3 - EDD^3) + 0.6g$, a indeks mase LK: masa leve komore u gramima /visina pacijenta u metrima.

Prilikom procene morfologije desnog srca određivani su sledeći parametri: endsistolni (ESD) i enddijastolni dijametar (EDD) desne pretkomore (DP), kao i dijametar desne pretkomore u kratkoj i dugoj osi , debljina zadnjeg zida desne komore (DK) , EDD, ESD desne komore površina desne komore, endsistolna (ESA) i enddijastolna (EDA) area desne komore.

3.3.3.3. Protokol studije (III deo)- ehokardiogram :standardne funkcionalne varijable

Pored morfologije, određivani su i parametri srčane funkcije. Studijski protokol je uključio određivanje parametara globalne funkcije leve komore, parametara sistolne i dijastolne funkcije LK kao i parametara sistolne i dijastolne funkcije desne komore. Globalna funkcija leve komore je izražena indeksom miokardne performanse (Tei indeks). Tei indeks se izračunava po formuli: vreme izovolumetrijske kontrakcije (IVCT)+ vreme izovolumetrijske relaksacije (IVRT))/vreme eejkcije (ET)). Takodje, mereni su vreme IVCT, IVCT/ET, preejekcioni period (PEP).

Sistolna funkcija leve komore je procenjivana kroz eejkcionu frakciju (EF) izračunavanu metodom po Simpsonu. Eejkciona frakcija je klasifikovana kao normalna granična i snižena (55%, 55- 45%, i manje od 45% respektivno). Sem EF , u cilju procene sistolne funkcije leve komore određivani su : sistolna ekurzija ravni mitralnog anulusa (MAPSE), fracionisano skraćenje (izračunavano iz formule po Teicholz –u : $FS=LK\ EDD- LKESD) / LKEDD$ u %, sistolne brzine septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena (s septalno, s lateralno) kao i odnos dP/dt izveden iz analize mlaza mitralne regurgitacije kontinuiranim Doppler-om (2-4, 14-15, 93-94). Minutni volumen je izračunavan po formuli: srčana frekvenca (broj otkucaja /min) x udarni volumen (EDV-ESV u ml). Dijastolna funkcija leve komore je izražavana sledećim parametrima: ranom dijastolnom maksimalnom brzinom punjenja (E), kasnom dijastolnom maksimalnom brzinom punjenja (A), odnosom E/A, ranom dijastolnom brzinom nad mitralnim ušćem (e), kasnom dijastolnom brzinom nad mitralnim ušćem (a), odnosom E/e , i dijastolnim intervalima (deceleraciono vreme rane dijastolne maksimalne brzine punjenja (DT), IVRT, PEP /ET).

Globalna funkcija desne komore je procenjivana Tei indeksom desne komore i preejekcionim periodom (PEP). Systolna funkcija desne komore je izražavana fracionim skraćenjem desne komore (FS), sistolna ekurzija ravni lateralnog segmenta trikuspidnog anulusa (TAPSE) i sistolnom brzinom trikuspidnog prstena (s), koja predstavlja prosečnu vrednost, izračunavanu iz vrednosti dobijenih merenjem sistolnih brzina septalnog i lateralnog segmenta trikuspidnog prstena.

Dijastolna funkcija desne komore je procenjivana sledećim merenjima učinjenim nad trikuspidalnim ušćem : ranom dijastolnom maksimalnom brzinom punjenja (E), kasnom dijastolnom maksimalnom brzinom punjenja (A), odnosom E/A, (sve je mereno na lateralnom segmentu trikuspidalnog prstena na kraju ekspirijuma, za vreme mirnog disanja), ranom dijastolnom brzinom nad trikuspidalnim ušćem (e), kasnom dijastolnom brzinom nad

trikusidalnim ušćem (a) (e i a predstavljaju srednje vrednosti dobijene određivanjem rane i kasne brzine odbosno e i a nad septalnim i nad lateralnim segmentom trikusidnog prstena). Izračunavani su i odnosi e/a, E/e, i PEP/ET, kao i neki dijastolni intervali (DT, IVRT).

3.3.3.4. Protokol studije (III deo)- ehokardiogram: dopunske analize

Sem navedenih morfofunkcionalnih analiza komora i zalistaka, određivana je i maksimalna brzina protoka preko aortnog ušća i sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK).

Preporučene varijable za identifikaciju dijastolne disfunkcije i njihove patološke cut-off vrednosti su su: e septalno <7 cm/sec, e lateralno <10 cm/sec, E/e odnos >14, indeksiran volumen leve pretkomore >34 mL/m², maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije TR >2.8 m/s . Dijastolna disfunkcija LK je prisutna ukoliko više od pola navedenih varijabli dostiže svoje patološke cut off vrednosti (95).

3.3.3.5. Protokol studije (III deo)- primenjeni ehokardiografski modaliteti

Korišćeni su dvodimenzionalna ehokardiografija , pulsna i tkivna Doppler ehokardiografija. Dimenzije srčanih šupljina i sistolna funkcija su merene pomoću M moda. MAPSE je definisan kao sistolna ekskuzija ravni mitralnog anulusa (normalne vrednosti od 0.8 do 1.4 cm). TAPSE (normalne vrednosti od 2.1 do 2.9 cm) je sistolna ekskuzija ravni lateralnog segmenta trikuspidnog anulusa.

Pulsnim Doppler-om su merene transvalvularne brzine (E, A), i deceleraciono vreme E brzine (DT- vreme usporavanja) u apikalnom preseku sa 4 šupljine. Dopplerom su takodje merene i brzine punjenja, a zatim izračunavan i njihov odnos, pri čemu je E/A<0.7 označavalo poremećaj relaksacije a E/A>1.5 restriktivni tip punjenja.

Tkivnim Doppler-om su analizirani sistolni intervali (IVCT, IVRT i ET) u apikalnom preseku sa četiri šupljine . Na isti način su mereni e, a, s brzine mitralnog i trikuspidalnog ušća.

Tkivni Doppler analizira parametre EDD, ESD, LA i parametre globalne sistolne funkcije (EF i frakciono skraćenje- FS koje se izračunava iz Teicholz-ove formule) i izvodi se u apeksnom preseku sa 4 šupljine. Koristi se i da prikaže brzine protoka u LK pri čemu se analizira protok uz septalni segment mitralnog prstena, za vreme rane i kasne dijastole (e'septalno i a') i sistole (s septalno). Na isti način merimo rani dijastolni protok uz lateralni segment mitralnog prstena (e'lateralno , s lateralno), i računamo srednju ranu dijastolnu brzinu relaksacije(e'av), što koristimo za računanje E/e'av odnosa.

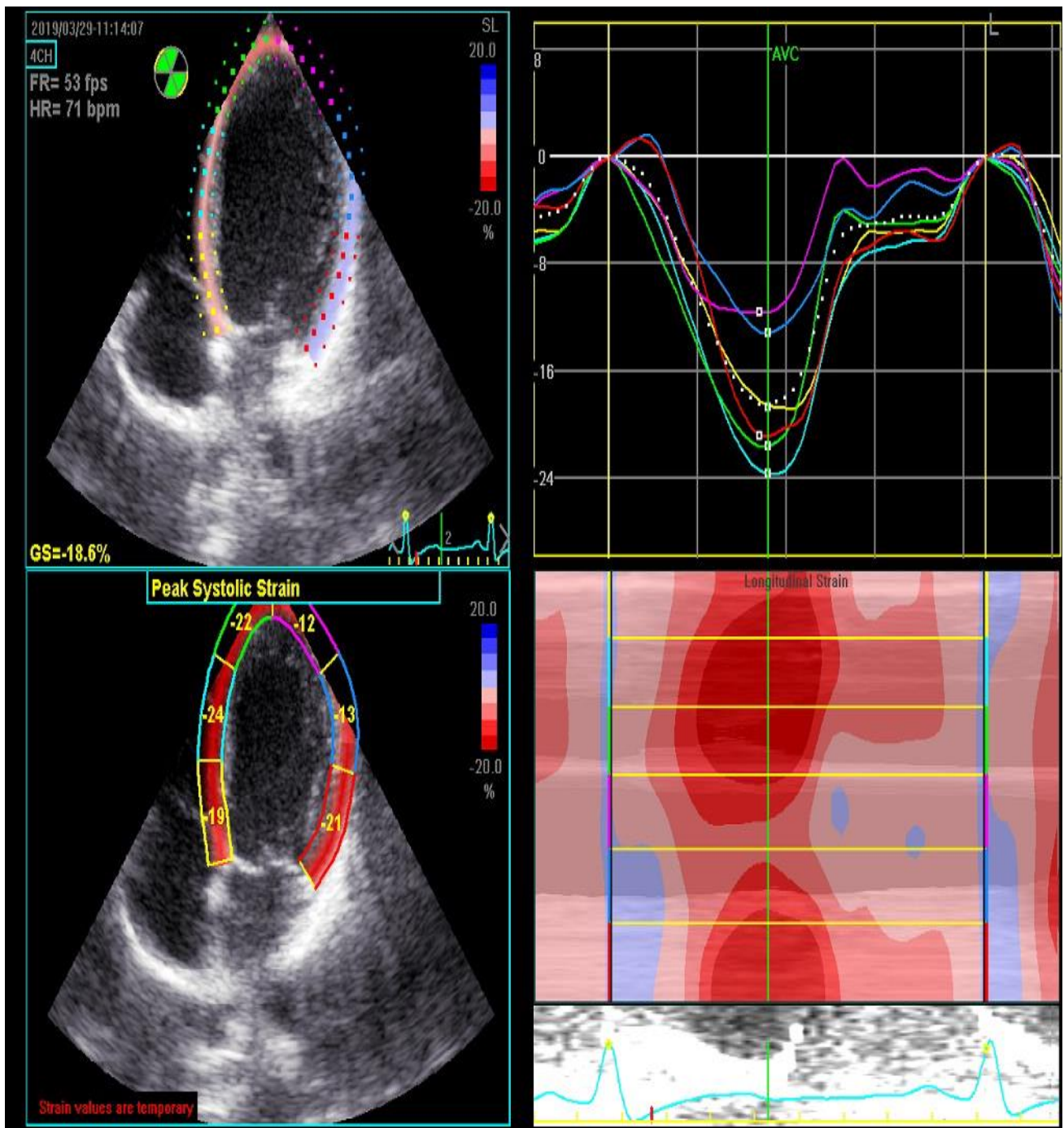
Parametri za izračunavanje Tei indeksa LK se dobijaju tkivnim Doppler-om u apikalnom preseku sa četiri šupljine. Eho snop se usmeri u lateralni segment mitralnog prstena gde se mere vreme izovolumetrijske kontrakcije (IVCT)-od kraja protoka kroz mitralno ušće do početka sistolnog talasa i izovolumetrijske relaksacije (IVRT)- od kraja sistolnog talasa do početka mitralnog protoka. Ejekciono vreme (ET) se definiše kao trajanje ejekcije iz LK. Tei indeks se računa iz formule : Tei index = (IVCT + IVRT)/ET .

Parametri za izračunavanje Tei indeksa DK se dobijaju tkivnim Doppler-om u apeksnom preseku četiri šupljine. Eho snop se usmeri u lateralni segment trikuspidnog prstena gde se mere vreme izovolumetrijske kontrakcije (IVCT)-od kraja protoka kroz trikuspidno ušće do početka sistolnog talasa i izovolumetrijske relaksacije (IVRT)- od kraja sistolnog talasa do početka trikuspidnog protoka. Ejekciono vreme (ET) se definiše kao trajanje ejekcije iz DK. Tei indeks DK se računa iz formule : Tei index = (IVCT + IVRT)/ET .

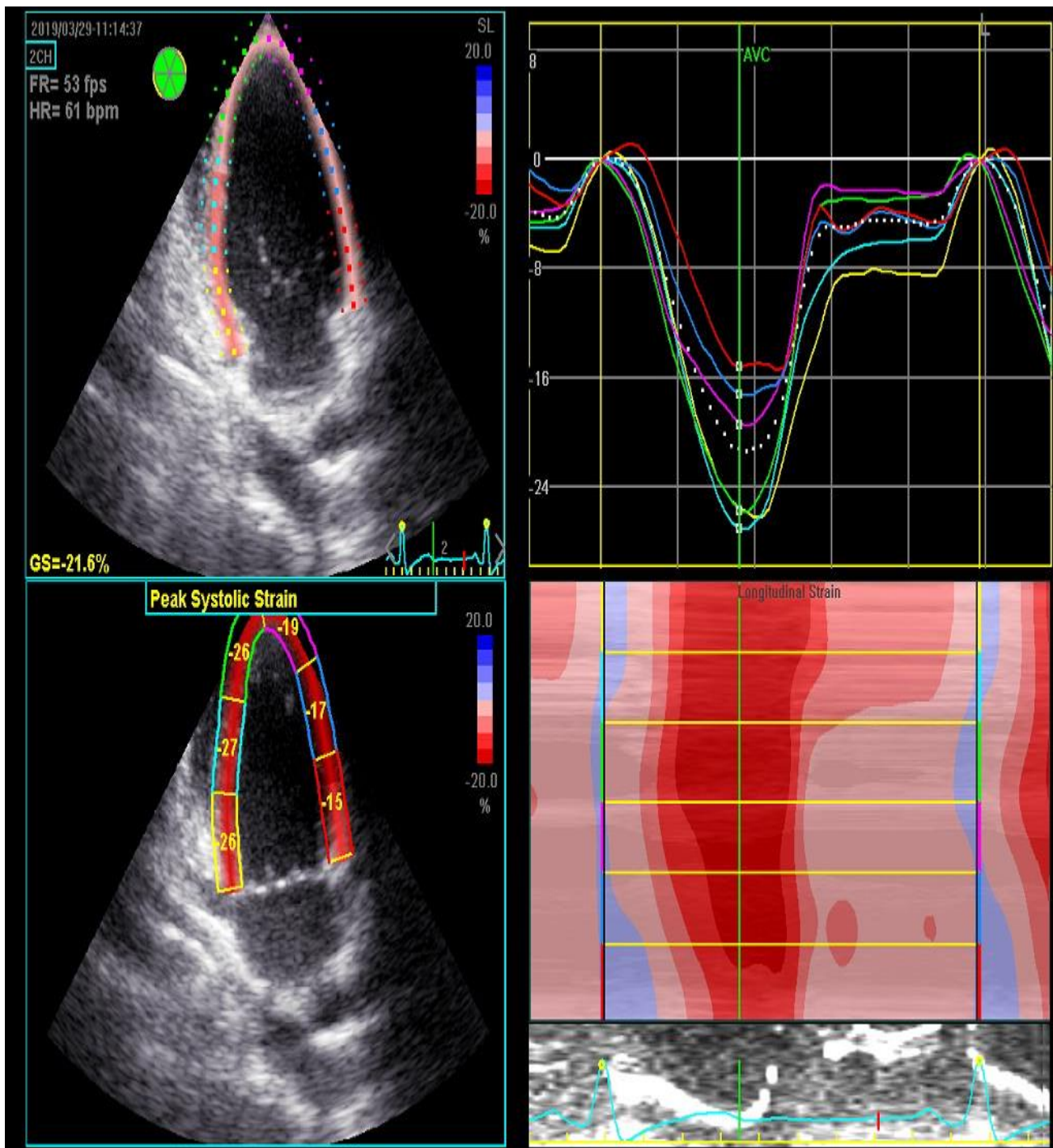
3.3.3.6. Protokol studije (III deo)- ehokardiogram : strejn merenja

Trodimenzionalna strejn vizualizacija i merenje se sprovodi u apeksnom preseku sa 4 šupljine, u toku tri uzastopna srčana ciklusa. U tom preseku merimo ESD, EDD, EF leve komore, određujemo globalni longitudinalni i cirkumferentni strejn, rotaciju i sistolne amplitude pokreta lateralnog segmenta mitralnog anulusa (MAPSE) što nam je surogat za procenu funkcije LK (normalna vrednost od 0.8 cm do 1.4cm) (14,118).

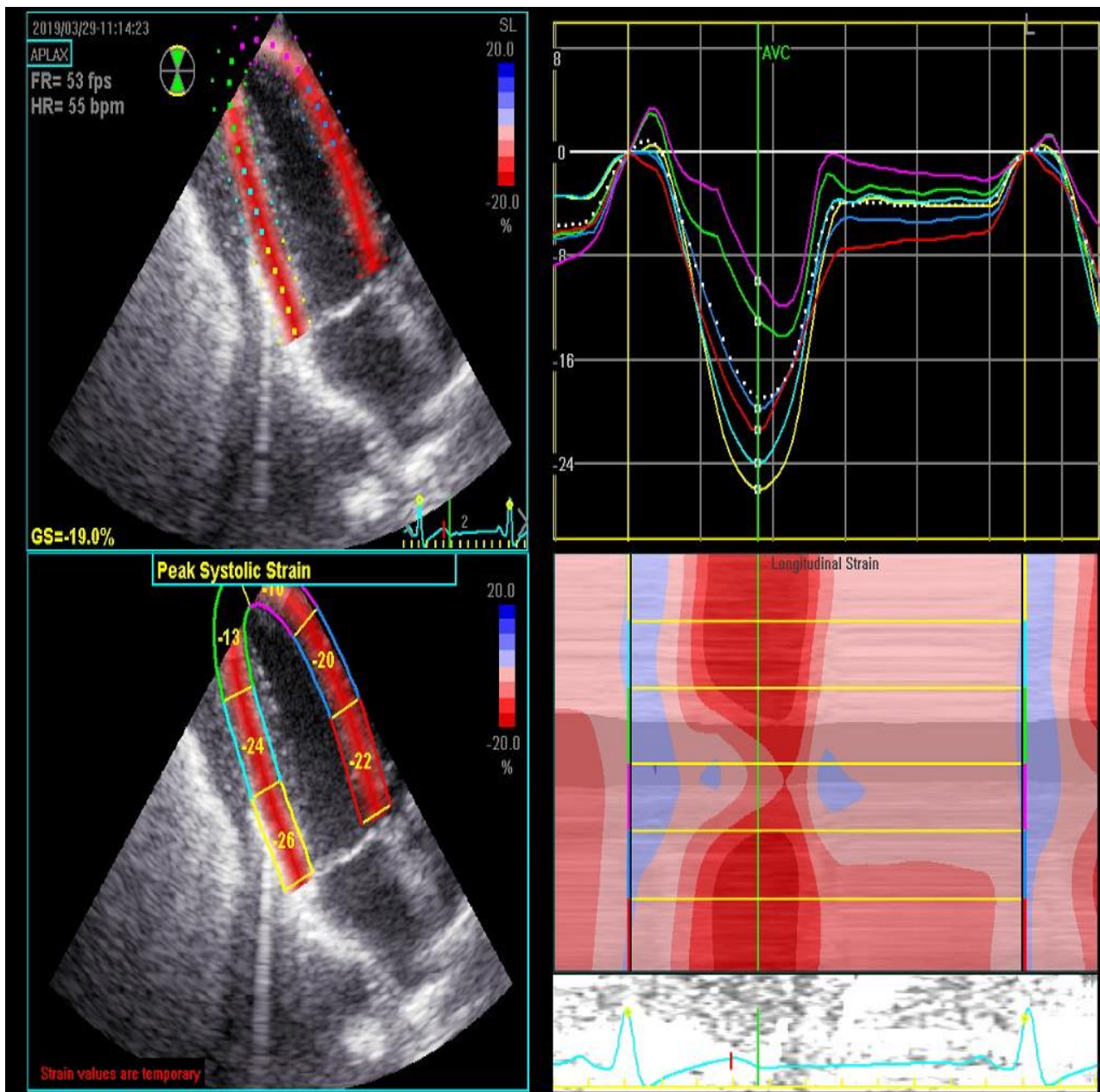
Deformacija LK je analizirana kroz globalni longitudinalni, cirkumferentni i radijalni strejn. Longitudinalni strejn je meren u apikalnom preseku sa dve šupljine, četiri šupljine i dugoj osi (Slika 4-5). Longitudinalni strejn daje podatke o skraćivanju / istezanju zida srca kao posledice kretnja osovine u nivou mitralnog prstena ka/ od apeksa LK. Svaki apikalni presek LK je podeljen u 6 segmenata, te je globalni longitudinalni strejn (GLS) izveden iz preseka sume maksimalnih vrednosti strejna 18 segmenata (102-106) (Slike 4-8)



Slika 6. Globalni longitudinalni strejn-APLAX (Pandrc i sar.)



Slika 7. Globalni longitudinalni strejn-2 šupljine (Pandrc i sar.)



Slika 8. Globalni longitudinalni strejn-APLAX (Pandrc i sar.)

Globalni cirkumferentni i radijalni strejnovi se procenjuju na nivou sredine LK u kratkoj osi. Cirkumferentni strejn meri skraćenje/ istezanje miokarda duž krivine LK, dok radijalni strejn meri zadebljavanje/ istanjenje zida miokarda. Projekcija dobijena na nivou sredine LK u kratkoj osi podeljena je na 6 segmenata, i globalne vrednosti radijalnog i cirkumferentnog strejna su izvedene iz proseka sume maksimalnih vrednosti strejna 6 segmenata (103).

3.4. Dizajn studije

Supstitucija Levotiroksinom je otpočeta u svih pacijenta; inicijalna doza je 25-50 mcg dnevno, uzimajući u obzir telesnu masu i inicijalnu vrednost TSH. Nakon 6 nedelja je povećavana doza za 25 mcg dnevno, do postizanja željenog nivoa TSH (između 2 i 3 mmol/l). Kontrolni pregled koji

je obuhvatio ponavljanje čitavog protokola je sprovedan nakon tri meseca, a supstitutivna doza leka je bila u intervalu između 25 mcg i 75 mcg dnevno, prosečno 50 mcg.

3.5. Statistička metodologija

Podaci su analizirani metodama deskriptivne i analitičke statistike. Metode deskriptivne statistike su bile: mere centralne tendencije (srednja vrednost i medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija i interkvartilni rang), i apsolutni i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike su korišćene: identifikacioni metodi empirijskih distribucija podataka, metode za procenu značajnosti razlike (Mc Nemar-ov test za kategoričke varijable i T test za vezani uzorak ili Wilcoxon-ov test sume rangova za numeričke varijable). Pearson-ov ili Spearman-ov koeficijent korelacije je korišćen u analizi korelacija između studijskih varijabli. P-vrednost < 0.05 je uzeta kao statistički značajna za sva poredjenja. Zbog malih razlika u ehokardiografskim merenjima pre i posle intervencije levotiroksinom i značajnih standardnih devijacija, primenjena je Bonferroni korekcija graničnih vrednosti statističke značajnosti rezultata sa parametrima $0.05/131$, koja je postavljena na $p < 0.0004$. Za statističku analizu podataka korišćen je SPSS 20.0 program (Statistical package for the social sciences version 20.0, Chicago, Illinois, USA).

4 REZULTATI

Studija je uključila 35 pacijenata, prosečne starosti 51.6 ± 15.4 godina, 29 žena (82.9%) i 6 muškaraca (17.1%). Antropometrijski podaci, kliničke karakteristike i tiroidni status pre i nakon tretmana su prikazani u Tabeli 1.

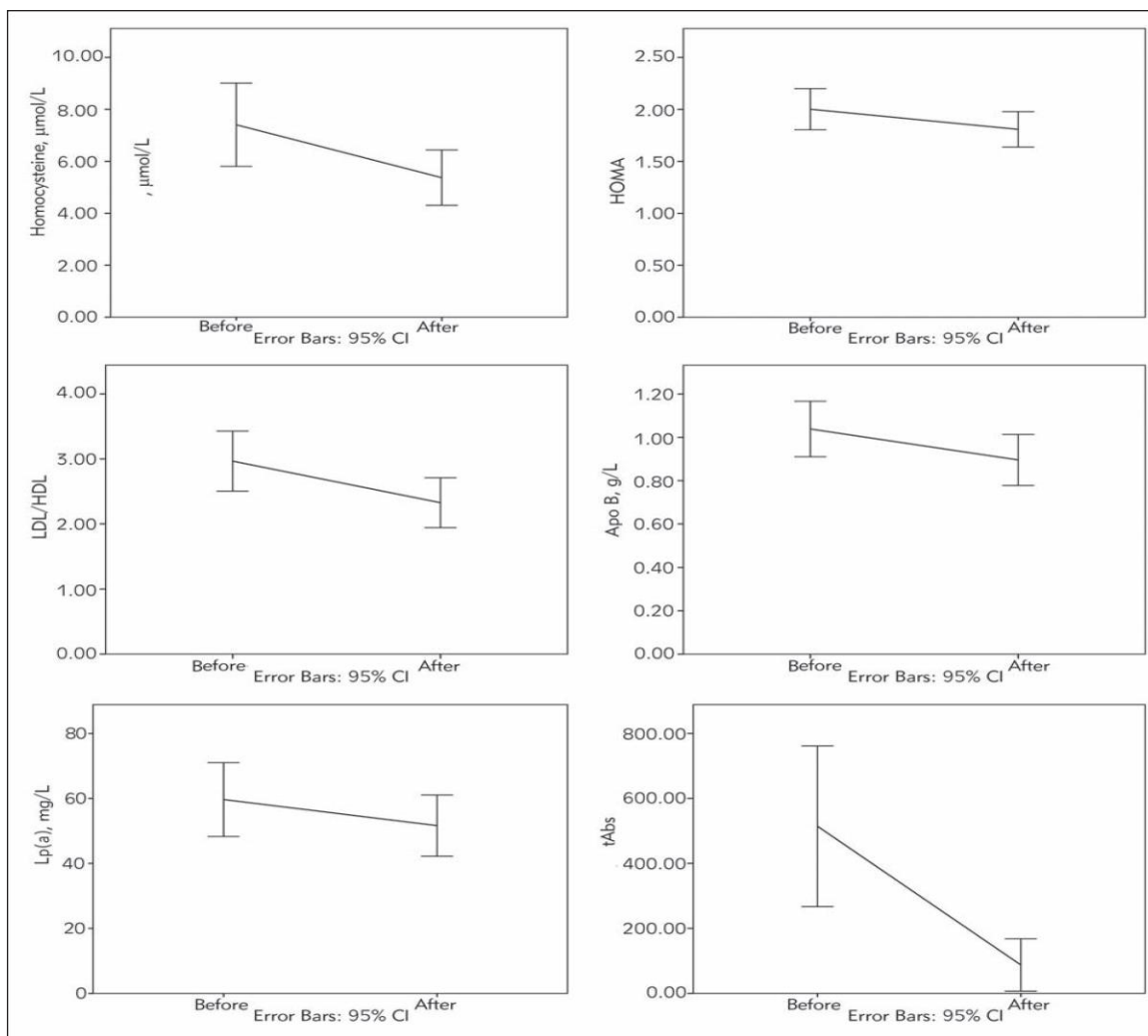
Telesna masa je bila značajno niža nakon uvođenja supstitucije ($p=0.030$). Nije bilo statistički značajne promene indeksa telesne mase (BMI) i obima struka ($p=0.320$, $p=0.422$). Registrovan je i statistički značajan pad u vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ($p=0.024$, $p=0.019$). Doze dovoljne za normalizaciju TSH se kreću u opsegu od 25 do 75 mcg dnevno, sa srednjom dozom od 50 mcg.

Analiza novih kardiovaskularnih markera, parametara inflamacije i hematoloških markera pokazala je statistički značajnu redukciju nivoa homocisteina ($p<0.001$) (Grafik 1), ukupnih leukocita i neutrofila ($p=0.011$, $p=0.001$), dok su koncentracije CRP i fibrinogena ostale nepromenjene ($p=0.788$, $p=0.114$). Postoji statistički značajno sniženjen INR-a ($p=0.049$), bez značajne promene APTT-a ($p=0.693$). Nakon terapije, značajno je snižen serumski K ($p=0.013$). Zabeležen je statistički značajno sniženje HbA1c ($p=0.001$), insulinemije bazno ($p<0.001$) i insulinske rezistencije merene HOMA indeksom ($p<0.001$) (Grafik 1), bez statistički značajne promene glikemije našte ($p=0.192$). Statistički značajna redukcija zabeležena je u vrednostima lipidnih parametara: ukupni kolesterol ($p<0.001$), LDL-holesterol ($p<0.001$), trigliceridi ($p=0.007$), apo B ($p=0.022$), Lp(a) ($p<0.001$), LDL/HDL odnos ($p=0.008$) (Grafik 1), apoB/apoA1 odnos ($p<0.023$) i LAP ($p=0.040$). Nivoi HDL holesterola, TG/HDL odnos, kao i koncentracija Apo A1 ostali su nepromenjeni ($p=0.287$, $p=0.209$, $p=0.335$ respektivno). Značajan pad je zabeležen u koncentraciji TSH ($p<0.001$) i anti TPO ab ($p<0.001$) (Grafik 1) praćen porastom koncentracije fT4 ($p<0.001$) i T3 ($p=0.019$). Zabeleženo je i statistički značajno smanjenje koncentracije LDH nakon supstitutivne terapije ($p=0.019$).

Tabela 1 Antropometrijski podaci, kliničke karakteristike i tiroidni status pre i nakon tretmana (MV±SD).

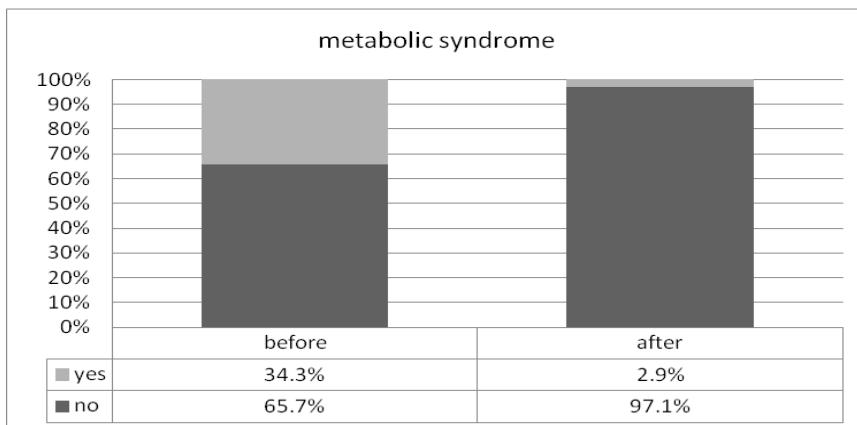
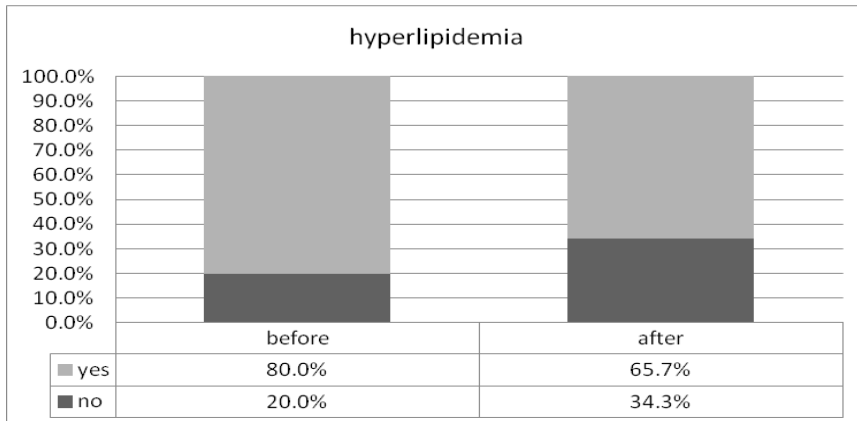
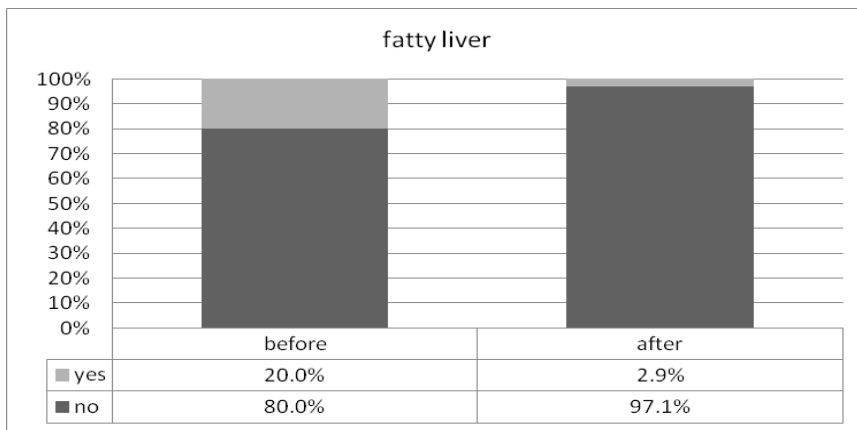
Karakteristika	Pre SV ±sd	Posle SV±sd	p-vrednost
Telesna masa (kg)	72.6±18.4	71.4±16.6	0.030
Indeks telesne mase (kg/m ²)	25.5±4.0	24.9±4.0	0.320
Obim struka (cm)	87.1±16.0	85.7±16.2	0.422
Sistolni pritisak (mmHg)	126.9±10.2	121.7±6.5	0.024
Dijastolni pritisak (mmHg)	75.3±6.8	71.6±5.8	0.019
CRP (mg/L)	1.3 (0.6–2.6)	1.3 (0.8–2.2)	0.788*
fibrinogen (g/L)	3.9±1.4	3.7±1.2	0.114
homocistein (μmol/L)	7.2 (3.5–10.9)	4.7 (3.1–6.0)	<0.001*
Leu (x10 ⁹ /L)	6.2±1.4	5.8±1	0.011
Neut (%)	63.6±5	59.9±4.4	0.001
APTT (s)	29.1±2.7	29.2±2.6	0.693
INR	1.2±0.4	1.1±0.2	0.049
K (mmol/L)	4.5±0.4	4.3±0.3	0.013
Glikemija našte (mmol/L)	5.2±0.6	5±0.5	0.192
Insulinemija našte (mU/L)	6.8±2.4	5.7±1.9	<0.001
HOMA index	2±0.5	1.8±0.4	<0.001
HbA1c (%)	5.4±0.3	5.2±0.3	0.001
ukupni holesterol (mmol/L)	6.1±1.5	5.0±1.2	<0.001
LDL (mmol/L)	4.1±1.2	2.8±1.0	<0.001
HDL (mmol/L)	1.3±0.3	1.3±0.2	0.287
TG (mmol/L)	1.4 (1.1–2.0)	1.2 (0.9–1.8)	0.007*
LDL/HDL	3.0±1.1	2.3±1.0	0.008
TG/HDL	1.0±0.5	1.2±1.0	0.209
Apo A1 (g/L)	1.7±0.3	1.7±0.2	0.335
Apo B (g/L)	1.0±0.3	0.9±0.3	0.022
ApoB/ApoA1	0.65±0.25	0.53±0.18	<0.023
Lp(a) (mg/L)	60±29	52±24	<0.001
LAP	44.3 ± 32.6	42.0 ± 45.7	0.040
fT4 (pmol/L)	13.4 (12.5–14.7)	16.6 (15.4–18.8)	<0.001*
TSH (mIU/L)	7.0±2.1	3.0±1.0	<0.001
fT3 (pmol/L)	1.7±0.2	1.6±0.2	0.019
Anti TPO At (U/mL)	208.4 (16.2–903.1)	25.4 (0.1–87.5)	<0.001*
AST (U/L)	19.4±3.8	20.4±4.6	0.245
ALT (U/L)	22.3±5.6	25.4±7.2	0.016

p-vrednost, t-test, * p vrednost, Wilcoxon-ov test, vezani uzorak, SD - standardna devijacija; SV – srednja vrednost; p < 0.05 i p < 0.001.



Grafik 1 Promena koncentracije homocisteina, vrednosti HOMA indeksa, LDL/HDL, apo B, Lp(a), antitiroidnih antitela nakon lečenja levotiroksinom

Učestalost masne jetre (sa 20% na 2.9%, $p=0.016$), hiperlipidemija (sa 85% na 65.7%, $p=0.001$) i metaboličkog sindroma (sa 34.3% na 2.9%, $p=0.070$) se značajno smanjuje nakon lečenja levotiroksinom (Grafik 2)



Grafik 2 Učestalost javljanja masne jetre, metaboličkog sindroma, hiperlipidemija (HLP IIa, HLP IIb, HLP IV) pre i nakon terapije

Nakon primene terapije levotiroksinom statistički značajno je došlo do smanjenja veličine štitaste žlezde i smanjenja vaskularizacije ($p < 0.023$, $p < 0.014$) (Tabela 2). Nije bilo statistički značajnih promena strukture, postojanja i broja nodusa, i postojanja cisti nakon primene terapije levotiroksinom ($p < 0.500$, $p < 0.125$, $p < 0.257$, $p < 1.000$) (Tabela 2).

Tabela 2 Ultrazvuk štitaste žlezde pre i nakon supstitutivnog lečenja levotiroksinom

Morfološka karakteristika	Kategorija	Pre N (%)	Posle N (%)	p
veličina žlezde	smanjena	13 (37.1)	19 (54.3)	0.023
	normalna	17(48.6)	13 (37.1)	
	uvećana	5 (14.3)	3 (8.6)	
ehogenost	hipoehogenost	20 (57.1)	23 (65.7)	0.180
	izoehogenost	10 (28.6)	10 (28.6)	
	hiperehogenost	5 (14.3)	2 (5.7)	
struktura	homogena	11 (31.4)	9 (25.7)	0.500*
	heterogena	24 (68.6)	26 (74.3)	
vaskularizacija	smanjena	0 (0)	2 (5.7)	0.014
	normalna	30 (85.7)	32 (91.4)	
	uvećana	5 (14.3)	1 (2.9)	
nodusi	ne	24 (68.6)	28 (80.0)	0.125*
	da	11 (31.4)	7 (20.0)	
broj nodusa	.0	24 (68.6)	28 (80.0)	0.257
	1.0	8 (22.9)	3 (8.6)	
	2.0	3 (8.6)	4 (11.4)	
ciste	ne	33 (94.3)	33 (94.3)	1.000*
	da	2 (5.7)	2 (5.7)	

Wilcoxon-ov test, *Mc Nemar-ov test

Nakon korekcije TSH medijana Zulewski indeksa se značajno smanjila ($p < 0.001$) od 5.0 (4.0-7.0) pre lečenja na 3.0 (2.0-5.0) nakon lečenja, ilustrujući redukciju simptoma i znakova hipotiroidizma na nivou cele grupe. Distribucija sve tri gradacije Zulewski indeksa je predstavljena u Tabeli 3. Pre lečenja, većina pacijenata je spadala u grupu sa srednjim stepenom hipotiroidizma i grupu sa manifestnim hipotiroidizmom. Nakon lečenja, najveća učestalost je zabeležena u klinički eutiroidnoj i intermedijernoj kategoriji. Supstitucija levotiroksinom značajno redukuje procenat pacijenata sa simptomima i znacima manifestnog hipotiroidizma i značajno povećava broj osoba u kategoriji intermedijernih i eutiroidnih.

Tabela 3 Zulewski indeks pre i nakon LT4 supstitucije

Zulewski indeks	Pre n (%) (N=35)	Posle n (%) (N=35)
1-2 (klinički eutiroidni pacijenti)	4 (11.4)	13 (37.1)
3-5 (klinički intermedijerni pacijenti)	16 (45.7)	18 (51.4)
>5 (simptomi i znaci manifestne hipotireoze)	15 (42.9)	4 (11.4)

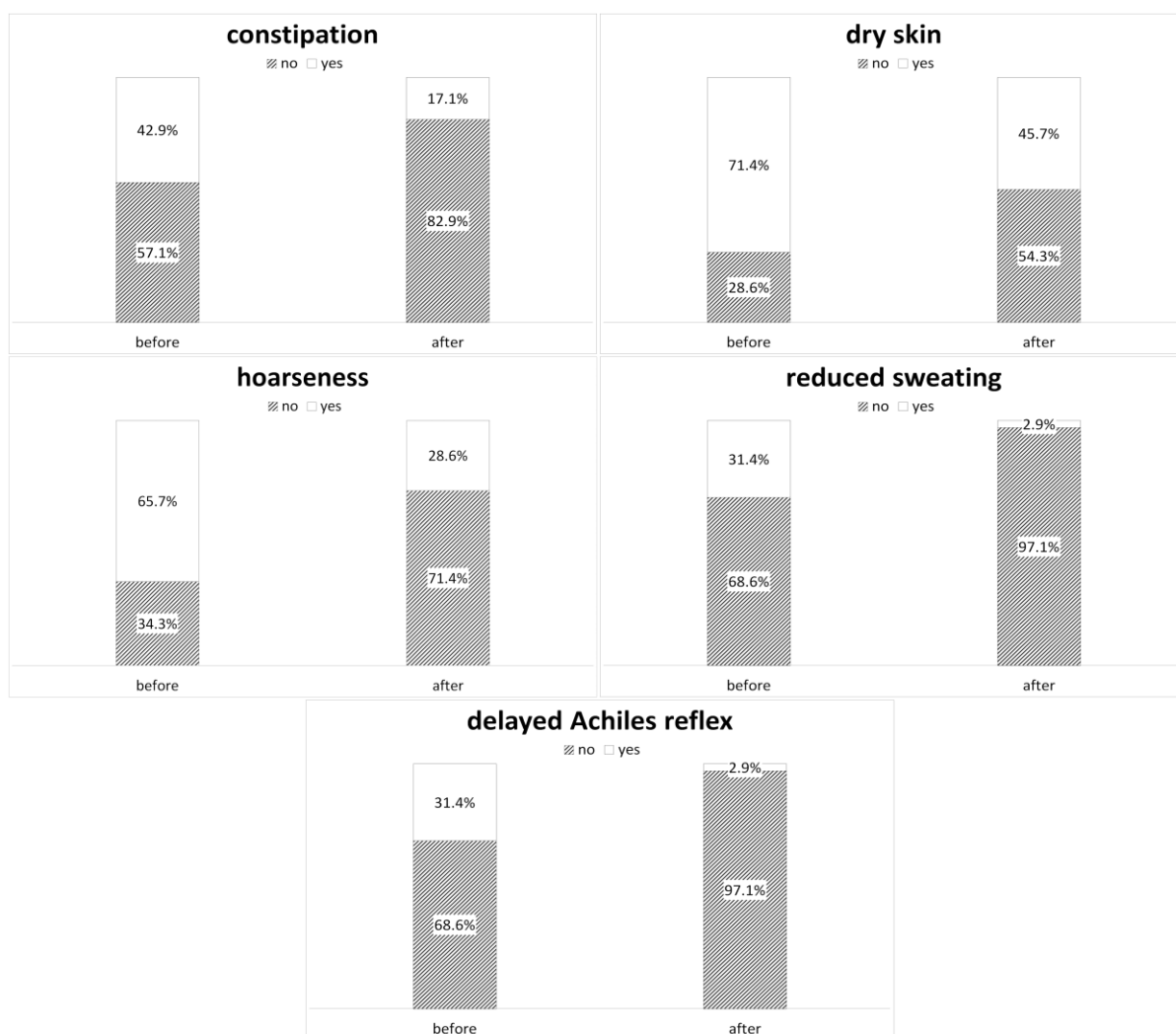
Učestalost simptoma i znakova hipotiroidizma pre i nakon supstitucije prikazane su u Tabeli 4.

Tabela 4 Učestalost simptoma i znakova procenjivanih Zulewski skorom pre i nakon terapije

Komponente Zulewski skora	Pre n (%) (N=35)	Posle n (%) (N=35)	p-vrednost
Periorbitalni edem	17 (48.6)	13 (37.1)	0.388
Opstipacija	15 (42.9)	6 (17.1)	0.004
Dobijanje u telesnoj masi	17 (48.6)	9 (25.7)	0.057
Hladna koža	16 (45.7)	16 (45.7)	0.999
Parestezije	15 (42.9)	13 (37.1)	0.774
Suva koža	25 (71.4)	16 (45.7)	0.022
Gruba/perutava koža	19 (54.3)	18 (51.4)	0.999
Promuklost	23 (65.7)	10 (28.6)	0.002
Smanjeno znojenje	11 (31.4)	1 (2.9)	0.006
Usporenost	10 (28.6)	8 (22.9)	0.625
Gubitak kose	11 (31.4)	6 (17.1)	0.125
Odložen Ahilov refleks	11 (31.4)	1 (2.9)	0.002

Najučestalije tegobe pre lečenja su bile suva koža (71.4%) i promuklost (65.7 %). Nakon lečenja , zabeležena je značajna redukcija u učestalosti opstipacije ($p=0.004$), suve kože ($p=0.022$), promuklosti ($p=0.002$), smanjenog znojenja ($p=0.006$), i produženog Ahilovog refleksa ($p=0.002$) (Grafik 3). Učestalost porasta u telesnoj masi je bila smanjena, blizu statističkog nivoa značajnosti ($p=0.057$). Nije bilo korelacije medju promenama u vrednosti Zulewski indeksa i promenama u vrednosti TSH, FT4, FT3, anti TPO at i prosečne doze levotiroksina (Tabela 5).

Takodje smo procenjivali kvalitet života SF-36 upitnikom pre i nakon lečenja, rezultati su prikazani u Tabeli 6. Najznačajni je skok skora nakon terapije, koji se odnosi na emocionalnu ulogu, promena je blizu nivoa statističke značajnosti ($p=0.065$). Poboľšanje ostalih skorova nije bilo značajno.



Grafik 3 Učestalost opstipacije, suve kože, promuklosti, smanjenog znojenja i odloženog Ahilovog refleksa pre i nakon lečenja

Tabela 5 Korelacija promena u vrednosti Zulewsky indeksa sa promenama u vrednosti TSH, FT4, FT3, antitiroidnih antitela i prosečne doze levotiroksina

Komponente tiroidnog statusa	Zulewsky indeks	
	r	p
Tirotropin (TSH)	-0.105	0.550
Slobodni tiroksin (FT4)	-0.057	0.752
Slobodni trijodtironin - FT3	0.103	0.589
Antitiroksinperoksidazna antitela -anti TPO at	0.330	0.061
Prosečna doza levotiroksina (LT4)	0.165	0.343

Spearman-ov koeficijent korelacije rangova

Tabela 6 Kratka forma upitnika 36 (SF-36) popunjavana od strane ispitanika pre i 3 meseca nakon postizanja eutiroidnog stanja (srednja vrednost \pm SD)

Komponenta SF upitnika	Pre SV \pm SD (N=35)	Posle SV \pm SD (N=35)	p-vrednost
Fizičko funkcionisanje	62.4 \pm 37.3	73.1 \pm 27.6	0.364
Fizička uloga	64.3 \pm 47.1	62.1 \pm 48.6	0.842
Telesni bol	72.8 \pm 23.9	74.5 \pm 25.6	0.891
Opšte zdravlje	53.9 \pm 9.2	53.8 \pm 8	0.837
Vitalnost	75.1 \pm 24.7	83.3 \pm 19.2	0.182
Socijalno funkcionisanje	64.8 \pm 26.8	67 \pm 23.2	0.647
Emocionalna uloga	47.6 \pm 49.4	74.3 \pm 45.1	0.065
Fizičko zdravlje	65.6 \pm 21.0	69.3 \pm 19.6	0.675
Mentalno zdravlje	63.7 \pm 19.7	72.5 \pm 17.9	0.106
Ukupni SF-36 skor	64.8 \pm 21.4	71.6 \pm 20.2	0.379

p-vrednost iz t-testa, *p vrednost iz Wilcoxon-ovog testa za vezani uzorak, SD – standardna devijacija; $p < 0.05$ and $p < 0.001$.

Korelacije izmedju parametara kvaliteta života, koncentracije tiroidnih hormona i supstitutivnih doza LT4 u prikazane u Tabeli 7. Pozitivna, umerena ali značajna korelacija zabaležena je izmedju prosečne supstitutivne doze LT4 i promenama u fizičkom funkcionisanju ($r=0.391$, $p=0.020$), vitalnosti ($r=0.393$, $p=0.020$), mentalnom zdravlju ($r=0.374$, $p=0.027$) i sveukupnom mentalnom zdravlju ($r=0.376$, $p=0.026$). Sa porastom doze levotiroksina, prethodno navedeni skorovi SF 36 upitnika rastu ($r=0.296$, $p=0.084$) (viši skor znači poboljšanje rezultata upitnika koji se odnosi na sveukupno zdravstveno stanje). Nisu registrovane statistički značajne korelacije izmedju promena u koncentracijama TSH, FT4, FT3, i anti TPO at i skorova SF 36 upitnika ($r=0.197$, $p=0.258$; $r=0.068$, $p=0.706$; $r=0.273$, $p=0.145$ i $r=-0.084$, $p=0.643$).

Tabela 7 Korelacija promena skorova SF 36 upitnika sa promenama u vrednosti TSH, FT4, FT3, anti TPO at i prosečnim supstitutivnim dozama levotiroksina

Komponenta SF36 upitnika	TSH		ft4		ft3		anti TPO at		Supstitutivna doza LT4	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Fizičko funkcionisanje	0.084	0.630	-0.074	0.681	0.13	0.494	-0.044	0.808	0.391	0.020
Fizička uloga	0.177	0.308	0.12	0.505	0.252	0.18	-0.139	0.439	0.123	0.480
Telesni bol	0.188	0.28	0.039	0.831	0.063	0.741	-0.23	0.198	0.165	0.344
Opšte zdravstveno stanje	0.242	0.161	-0.332	0.059	0.112	0.556	0.022	0.902	0.115	0.512
Vitalnost	0.227	0.190	-0.161	0.372	0.193	0.308	0.013	0.942	0.393	0.020
Socijalno funkcionisanje	0.247	0.153	0.041	0.822	0.285	0.127	-0.196	0.274	0.214	0.217
Emotivna uloga	0.066	0.706	-0.31	0.079	0.303	0.103	0.068	0.707	0.291	0.090
Sveukupno mentalno zdravlje	0.279	0.105	-0.096	0.594	0.21	0.265	-0.052	0.774	0.376	0.026
Sveukupno fizičko zdravlje	0.159	0.363	-0.009	0.959	0.174	0.358	-0.116	0.521	0.241	0.163
Mentalno zdravlje	0.185	0.287	-0.187	0.297	0.323	0.082	-0.018	0.920	0.374	0.027
Ukupan skor SF 36	0.197	0.258	-0.068	0.706	0.273	0.145	-0.084	0.643	0.296	0.084

Spearman-ov koeficijent korelacije rangova

Elektrokardiografski parametri u pacijenata sa SCH pre i nakon terapije su prikazani u Tabeli 8; zabeležen je značajan skok srčane frekvence ($p=0.001$) i značajano smanjenje PR intervala (pre terapije : 0.16 ± 0.02 , nakon terapije : 0.15 ± 0.02 ; $p<0.001$), QT intervala (pre terapije: 389.58 ± 10.12 , nakon terapije : 383.54 ± 8.62 ; $p<0.001$) i korigovanog QT intervala (pre terapije : 428.77 ± 20.11 , nakon terapije : 411.77 ± 14.73 ; $p<0.001$).

Tabela 8 EKG parametri pacijenata sa supkliničkom hipotireozom pre i nakon terapije (MV \pm SD)

EKG parametar	Pre SV \pm sd	Posle SV \pm sd	P vrednost
Srčana frekvencija (otkucaji/min)	64.77 ± 3.69	67.23 ± 4.09	0.001
PR interval (s)	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	<0.001
QT interval (ms)	389.58 ± 10.12	383.54 ± 8.62	<0.001
Korigovani QT interval (ms)	428.77 ± 20.11	411.77 ± 14.73	<0.001

p-vrednost, t-test, vezani uzorak; SD - standardna devijacija; SV– srednja vrednost; $p < 0.05$ i $p < 0.001$.

Sledeći parametri leve komore su sniženi nakon lečenja u grupi sa SCH : indeks mase LK (pre terapije: 76.81 ± 13.52 , nakon terapije: 70.62 ± 16.45 ; $p<0.001$), ESV (pre terapije : 38.86 ± 9.6 , nakon terapije: 36.95 ± 9.25 ; $p<0.001$), EDV (pre terapije: 114.83 ± 20.6 , nakon terapije: 108.43 ± 18 ; $p<0.001$), MAPSE 2D (pre terapije: 1.67 (1.55-1.89), nakon terapije: 1.53 (1.34-1.65); $p<0.001$)). Frakciono skraćanje značajno raste nakon LT4 tretmana ((pre terapije : 39.40 (35.40-46.80), nakon terapije :

42.40 (38.80-47.20), $p < 0.001$), (Tabela 9).

Tabela 9 Ehokardiografski morfo-funkcionalni parametri levog srca (SV \pm SD)

Ehokardiografski parametri	Pre $\bar{x} \pm sd$	Posle $\bar{x} \pm sd$	p
Leva pretkomora (cm)	3.41 \pm 0.32	3.38 \pm 0.33	0.365
Debljina septuma u dijastoli (cm)	0.89 \pm 0.16	0.85 \pm 0.16	0.012
Debljina zadnjeg zida u dijastoli (cm)	0.89 \pm 0.14	0.9 \pm 0.16	0.586
Relativna debljina zadnjeg zida u dijastoli -RWT (cm)	0.4 \pm 0.08	0.4 \pm 0.08	0.624
Indeks hipertrofije leve komore	0.4 \pm 0.08	0.4 \pm 0.08	1.000
Masa leve komore (Cube) (g)	138.97 \pm 28.56	133.43 \pm 29.4	0.003
Indeks mase leve komore (g/m)	76.81 \pm 13.52	70.62 \pm 16.45	<0.001*
ESD (cm)	2.96 \pm 0.38	2.91 \pm 0.47	0.412
EDD (cm)	5.06 \pm 0.42	4.98 \pm 0.46	0.197
EF (Simpson) (%)	65.91 \pm 3.21	67.29 \pm 3.58	0.001
FS (Teicholz) (%) [‡]	39.40(35.40-46.80)	42.40(38.80-47.20)	<0.001*
ESV(M-mode) (ml)	38.86 \pm 9.6	36.95 \pm 9.25	<0.001*
EDV (M-mode) (ml)	114.83 \pm 20.6	108.43 \pm 18	<0.001*
EDV (M-mode) (ml/m ²)	62.6 \pm 11.03	60.72 \pm 10.42	0.028
ESV (Simpson) (ml)	39.75 \pm 9.49	39.13 \pm 12	0.630
EDV (Simpson) (ml)	111.69 \pm 26.47	108.71 \pm 24.84	0.001
EDV(Simpson) (ml/m ²)	57.61 \pm 16.72	55.48 \pm 15.92	0.001
MAPSE 2D (mm) [‡]	1.67(1.55-1.89)	1.53 (1.34-1.65)	<0.001*
Udarni volumen (ml)	75.97 \pm 11.0	71.05 \pm 8.75	<0.001*
Minutni volumen(ml/minute)	2527.3 \pm 673.3	2486.8 \pm 641.4	0.244

p-vrednost iz testa za vezani uzorak; [‡] podaci su predstavljeni kao medijana (25th-75th percentil) Wilcoxon-ov test je primenjivan; \bar{x} srednja vrednost; SD - standardna devijacija; * statistički značajna razlika (primenjena Bonferroni-jeva korekcija alfa=0.0004)

Nakon terapije, sledeći parametri mitralnog ušća se smanjuju : IVCT (pre terapije : 53.23 \pm 11.07, nakon terapije : 46.54 \pm 11.13; $p < 0.001$), IVRT (pre terapije: 78.71 \pm 11.35, nakon terapije: 72.69 \pm 10.1; $p < 0.001$), IVCT/ET (pre terapije: 0.18 \pm 0.04, nakon terapije: 0.16 \pm 0.04; $p < 0.001$). Odnos dP/dt se značajno povećava nakon terapije (pre terapije : 2163.29 \pm 454.48, nakon terapije: 2385.17 \pm 542.83; $p < 0.001$) (Tabela 10).

Tabela 10 Ehokardiografski parametri mitralnog ušća (SV±SD)

Ehokardiografski parametri	Pre $\bar{x}\pm sd$	Posle $\bar{x}\pm sd$	P -vrednost
Površina mitralnog ušća (mm ²)	400.34 ± 28.23	395.11 ± 27.88	0.013
E (cm /s)	71.09±19.43	79.26 ±20.89	0.179
A (cm /s)	59.47±11.04	62.52±10.60	0.272
E/A	1.20 ± 0.31	1.29 ± 0.35	0.004
e (mm/s)	13.56 ± 4.66	12.11 ± 4	0.001
a(mm/s)	10.49 ± 3.18	11.05 ± 2.87	0.065
e/a	1.41 ± 0.61	1.15 ± 0.48	0.001
E/e	5.74 ± 1.92	7.65 ± 4.32	0.017
s (cm/s)	10.05 ± 2.21	9.93 ± 2.52	0.459
DT (ms)	191.11 ± 25.62	187.26 ± 25.55	0.201
IVCT (ms)	53.23 ± 11.07	46.54 ± 11.13	<0.001*
IVRT (ms)	78.71 ± 11.35	72.69 ± 10.1	<0.001*
TEI	0.4 ± 0.06	0.4 ± 0.05	0.542
ET (ms)	289.31 ± 14.14	298.06 ± 19.32	0.009
IVCT/ET	0.18 ±0.04	0.16 ±0.04	<0.001*
PEP (ms)	83.74 ± 9.75	89.06 ± 13.55	0.001
PEP /ET [‡]	0.31 (0.27-0.34)	0.29 (0.27-0.32)	0.001
dp/dt (mmHg/ms)	2163.29 ± 454.48	2385.17 ± 542.83	<0.001*

p-vrednost iz t testa za vezani uzorak, [‡]podaci su predstavljeni kao medijana (25th-75th percentil) Wilcoxon-ov test je primenjivan; \bar{x} srednja vrednost; SD - standardna devijacija; * statistički značajna razlika (primenjena Bonferroni-jeva korekcija alfa=0.0004)

Nije bilo značajnih promena u učestalosti dijastolne disfunkcije nakon terapije u poredjenju sa inicijalnim nalazom (Tabela 11).

Nakon LT4 supstitutivne terapije, zabeležena je redukcija sledećih parametara: ESA (pre terapije: 5.56±1.15, nakon terapije : 5.14±1.23; p<0.001), EDA (pre terapije: 11.41±3.3, nakon terapije: 9.8±3.49; p<0.001), TEI (pre terapije : 0.4±0.06, nakon terapije : 0.36±0.06; p<0.001). Statistički značajan porast je zabeležen u dugoj osi RA ((pre terapije: 4.59 (4.18-5.11), nakon terapije : 4.81 (4.31-5.70); p<0.001)) i kratkoj osi RA ((pre terapije : 3.67 (3.16-3.87), posle terapije : 3.88 (3.38-4.14); p<0.001)), kao i u debljini zida desne komore ((pre terapije: 0.43 (0.40-0.46), nakon terapije : 0.44 (0.40-0.48); p<0.001)) (Tabela 12).

Tabela 11 Učestalost dijastolne disfunkcije pre i posle terapije

Kriterijumi za dijastolnu disfunkciju	Pre n (%)	Posle n (%)	p-vrednost
e septalno < 7 cm/s	10(28.6)	8(22.9)	0.625
e lateralno < 10 cm/s	5 (14.3)	3(8.58)	0.615
prosečno E/e>14	0(0)	(0)	NP
Indeks volumena leve pretkomore >34ml/m ²	2(5.7)	0(0)	0.500
Maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije >2.8 m/s	5(14.3)	4(11.4)	1.000
Diastolna disfunkcija	13(37.1)	11(31.4)	0.625

p-vrednost iz McNemar test; NP- nije primenljivo

Tabela 12 Ehokardiografski mrofo-funkcionalni parametri desnog srca (SV±SD)

Ehokardiografski parametri	Pre $\bar{x}\pm sd$	Posle $\bar{x}\pm sd$	p
RA duga osa (cm) [‡]	4.59 (4.18-5.11)	4.81 (4.31-5.70)	<0.001*
RA kratka osa (cm) [‡]	3.67 (3.16-3.87)	3.88 (3.38-4.14)	<0.001*
Debljina zida desne komore (cm) [‡]	0.43 (0.40-0.46)	0.44(0.40-0.48)	<0.001*
EDD (cm)	1.77 ±0.55	1.86 ±0.55	0.054
ESA (cm ²)	5.56 ±1.15	5.14 ±1.23	<0.001*
EDA (cm ²)	11.41 ±3.3	9.8 ±3.49	<0.001*
FS (%) [‡]	57.99(54.60-60.14)	59.01(57.02-64.40)	0.002
ET (ms)	292.6 ±18.74	301.94 ±27.99	0.044
Površina trikuspidnog ušća (mm ²)	413.83 ±24.36	403.11 ±40.42	0.013
TAPSE (cm)	2.53 ±0.26	2.4 ±0.28	0.007
TEI	0.4 ±0.06	0.36 ±0.06	<0.001*
PEP (ms)	74.34 ±13.02	77.09 ±10.02	0.092
PEP/ET	0.25 ±0.05	0.26 ±0.04	0.284
PEPLK-PEPDK (ms) [‡]	6.0 (0-24.0)	18.0 (-2.0-23.0)	0.246

p-vrednost iz t testa za vezani uzorak, [‡]podaci su predstavljeni kao medijana (25th-75th percentil) Wilcoxon-ov test je primenjivan; \bar{x} srednja vrednost; SD - standardna devijacija; * statistički značajna razlika (primenjena Bonferroni-jeva korekcija alfa=0.0004)

Nakon LT4 terapije registrovan je porast u sledećim parametrima trikuspidnog i ušća plućne arterije: E (pre terapije : 48.82 ± 9.66, nakon terapije : 51.75 ± 9.82; p<0.001), e (pre terapije : 8.54 ± 2.44, nakon terapije: 10.36 ± 2.66; p<0.001), Ep (pre terapije : 10.65 ± 3.35, nakon terapije: 11.83 ± 3.79; p<0.001) i smanjenje Ap (pre terapije : 27.6 ± 4.88, nakon terapije: 25.49 ± 4.84; p<0.001) (Tabela 13).

Tabela 13 Ehokardiografski parametri trikuspidnog i pulmonalnog ušća (SV±SD)

Ehokardiografski parametri	Pre $\bar{x}\pm sd$	Posle $\bar{x}\pm sd$	p
Et (cm /s)	48.82 ± 9.66	51.75 ± 9.82	<0.001*
A (cm /s)	36.5 ± 10.35	38.18 ± 9.84	0.096
E/A	1.4 ± 0.31	1.4 ± 0.23	0.967
e (mm /s)	8.54 ± 2.44	10.36 ± 2.66	<0.001*
a (mm /s)	10.12 ± 5.45	9.48 ± 4.75	0.035
e/a [‡]	1.0(0.9-1.4)	1.(0.7-2.0)	0.108
E/e	6.04 ± 1.6	5.3 ± 1.47	0.001
E pulmonalno (cm /s)	10.65 ± 3.35	11.83 ± 3.79	<0.001*
A pulmonalno (cm /s)	27.6 ± 4.88	25.49 ± 4.84	<0.001*

p-vrednost iz t testa za vezani uzorak, [‡]podaci su predstavljeni kao medijana (25th-75th percentil) Wilcoxon-ov test je primenjivan; \bar{x} srednja vrednost; SD - standardna devijacija; * statistički značajna razlika (primenjena Bonferroni-jeva korekcija alfa=0.0004)

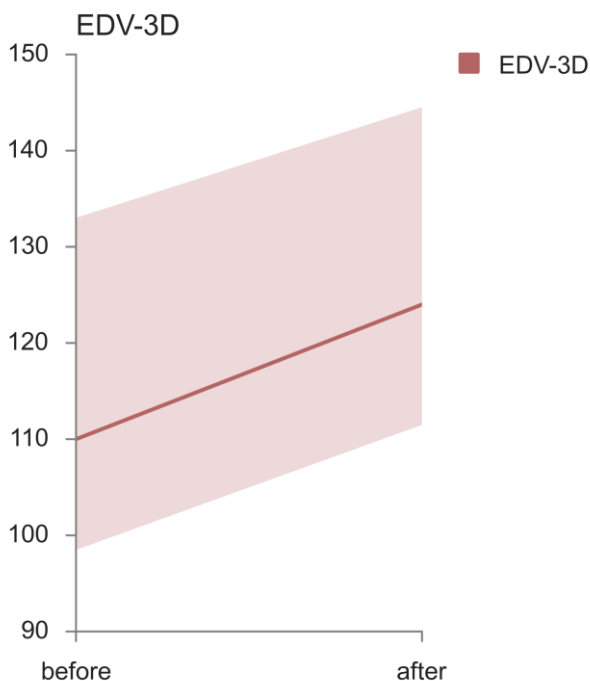
Nisu zabeležene značajne korelacije između promena u parametrima funkcije štitaste žlezde i promena u koncentraciji TSH, FT4, FT3, antitiroidnih antitela i prosečne doze levotiroksina (Tabela 14).

Tabela 14 Korelacije promena parametara srčane funkcije sa promenama u koncentraciji TSH, fT4, fT3, anti TPO at i supstitutivnom dozom levotiroksina

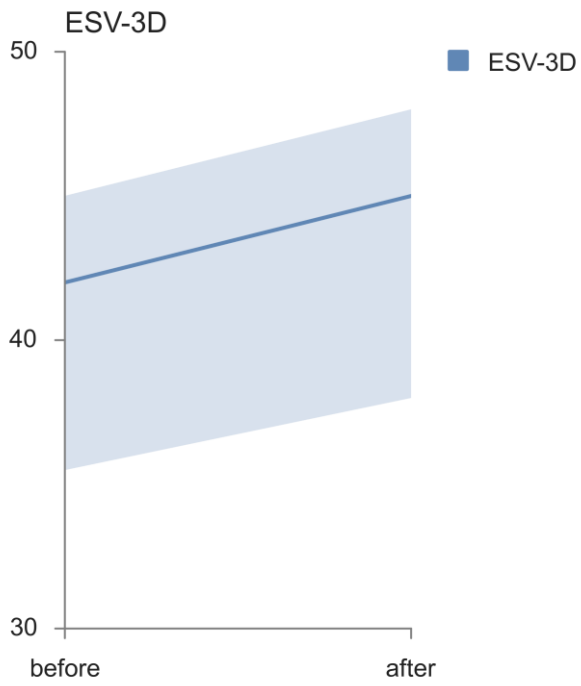
	TSH		fT4		fT3		anti TPO at		Supstitutivna doza levotiroksina	
	r	p	r	p	r		r	p	r	p
EF(Simpson)	-0.114	0.513	0.096	0.596	0.107	0.575	-0.055 [¥]	0.761	-0.027	0.879
EDV(M-mode)	0.074	0.671	0.055	0.761	-0.255	0.173	0.202 [¥]	0.260	0.003	0.987
EDV(Simpson)	0.302	0.078	-0.015	0.936	-0.287	0.125	0.173 [¥]	0.334	0.355	0.036
IVCT	-0.016	0.926	0.202	0.259	-0.007	0.971	0.343 [¥]	0.051	0.175	0.314
IVCT/ET	0.109	0.533	0.093	0.607	-0.031	0.871	0.363 [¥]	0.038	0.234	0.175
IVRT	-0.097	0.581	0.035	0.848	0.082	0.665	0.079 [¥]	0.664	0.183	0.293
TEI LV	-0.140	0.424	-0.050	0.782	-0.001	0.995	0.186 [¥]	0.300	-0.067	0.704
TEI RV	0.289	0.092	-0.042	0.816	0.114	0.549	0.175 [¥]	0.330	0.517	0.001

Pearson-ov koeficijent korelacije rangova; [¥]Spearman-ov koeficijent korelacije rangova; * statistički značajna razlika (primenjena Bonferroni-jeva korekcija alfa=0.0004)

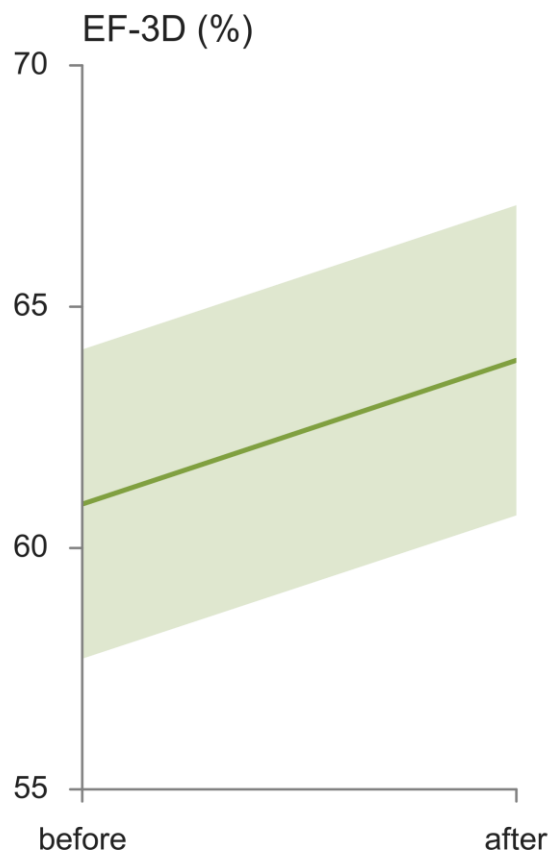
Nakon uvođenja supstitutivne terapije, registrovan je statistički značajan pad EDV (Grafik 4) i ESV (Grafik 5) ($p < 0.001$, $p < 0.001$). LT4 terapija je značajno povećala vrednost EF (Grafik 6), ($p < 0.001$) kao i vrednosti globalnog longitudinalnog, cirkumferencijalnog i radijalnog strejna (Grafik 7, 7.1, 7.2, 7.3, 8, 9) ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (Tabela 3).



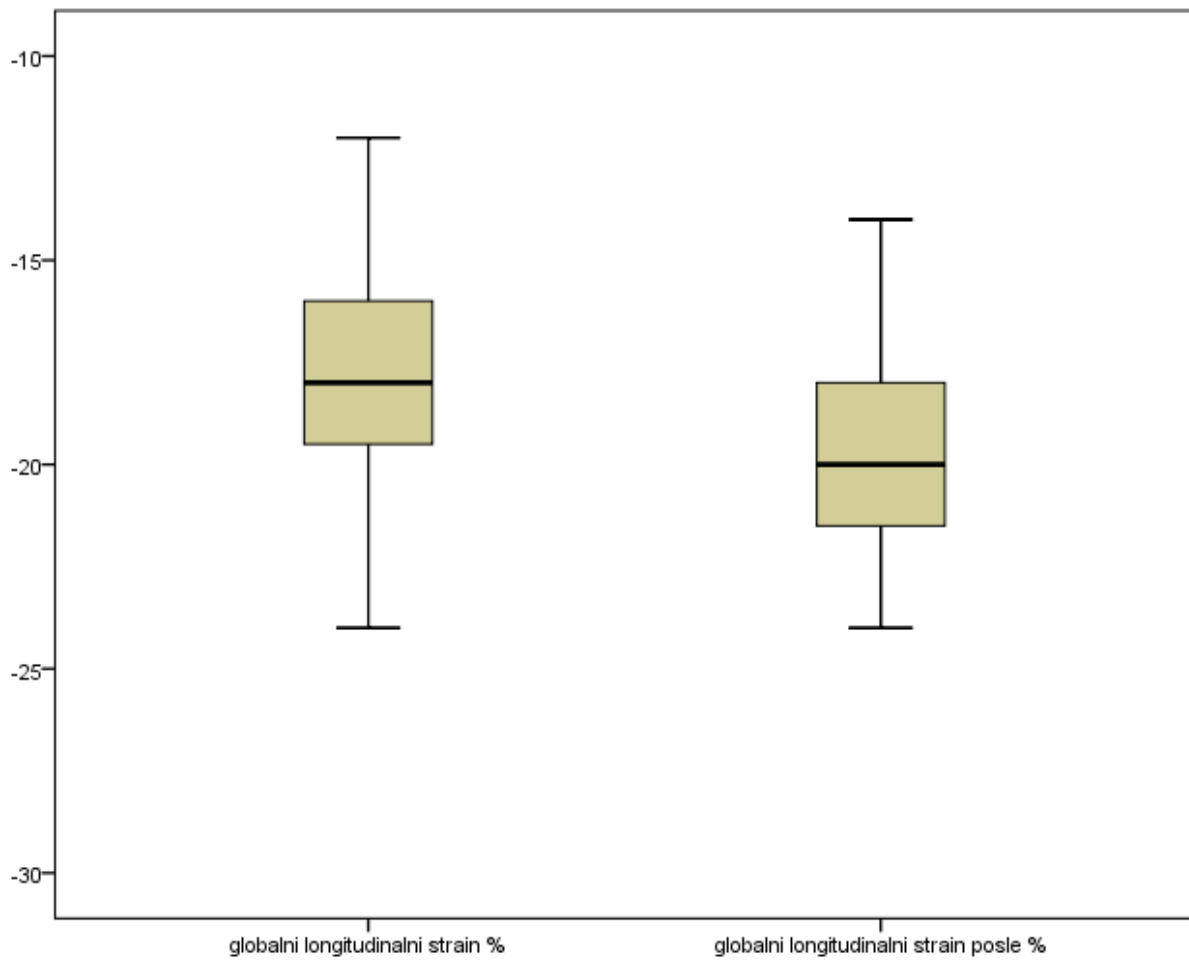
Grafik 4 Enddiastolni volumen (EDV) pre i posle terapije



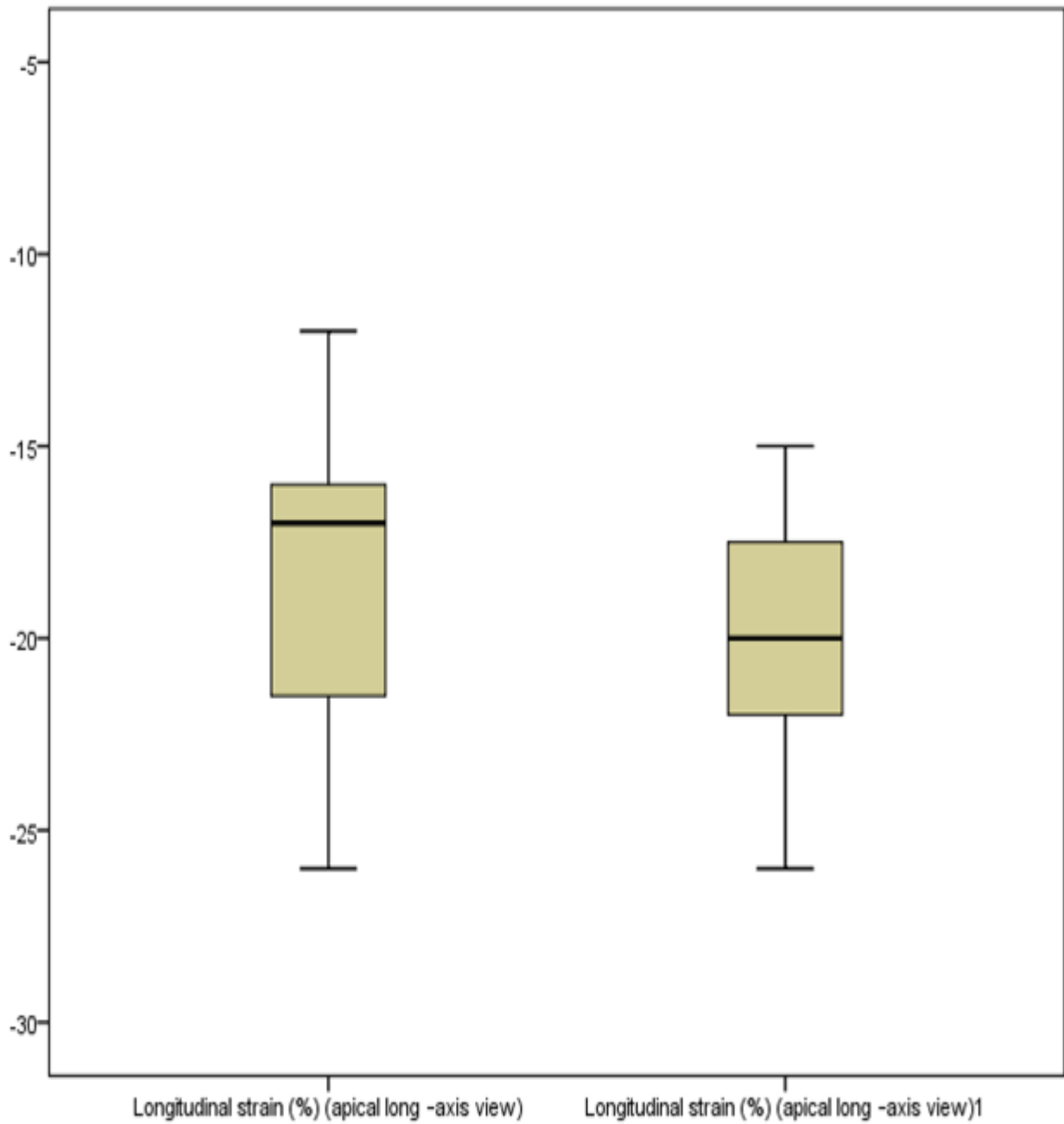
Grafik 5 Endsistolni volumen (ESV) pre i posle terapije



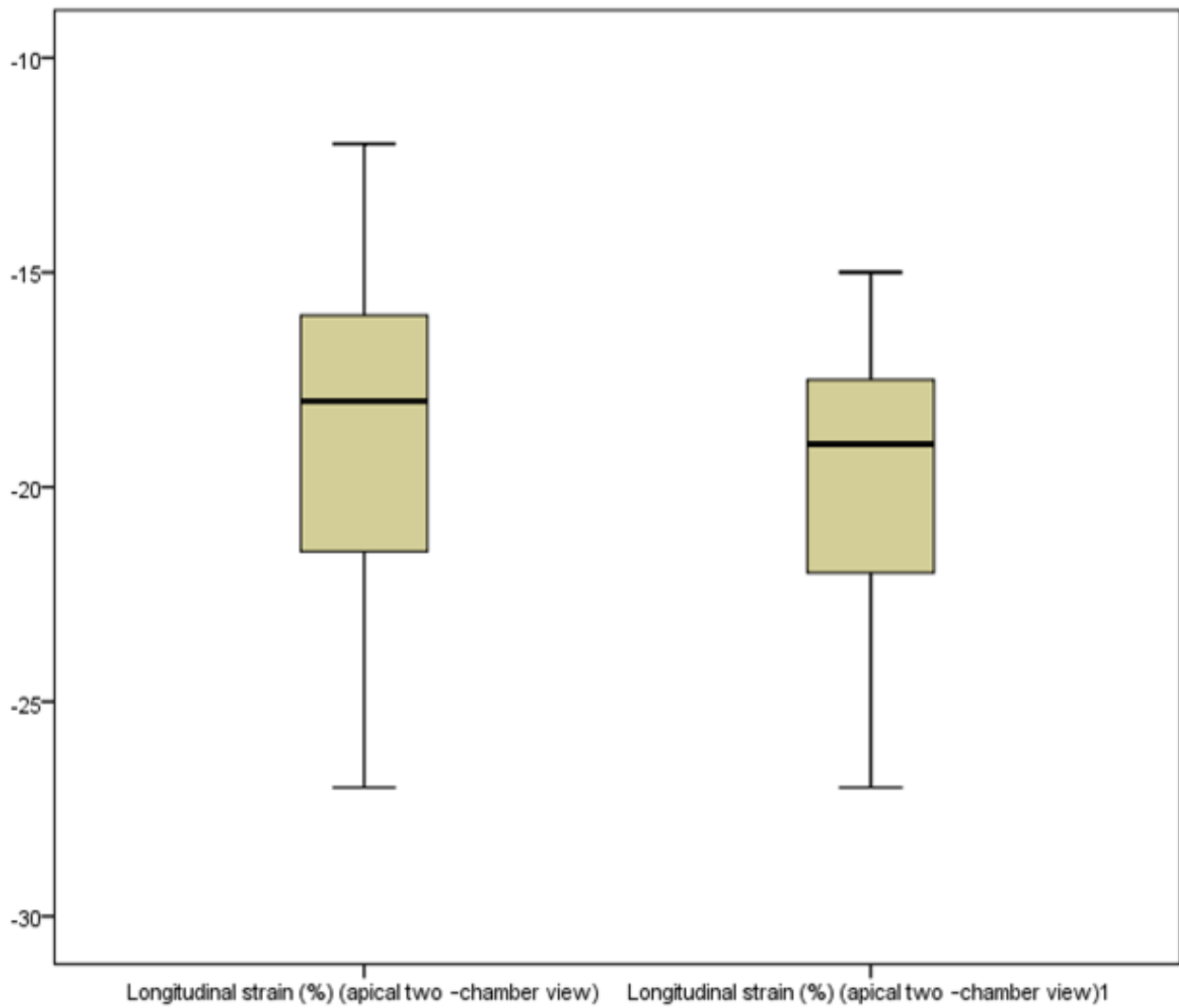
Grafik 6 Ejekciona frakcija (EF) pre i posle terapije



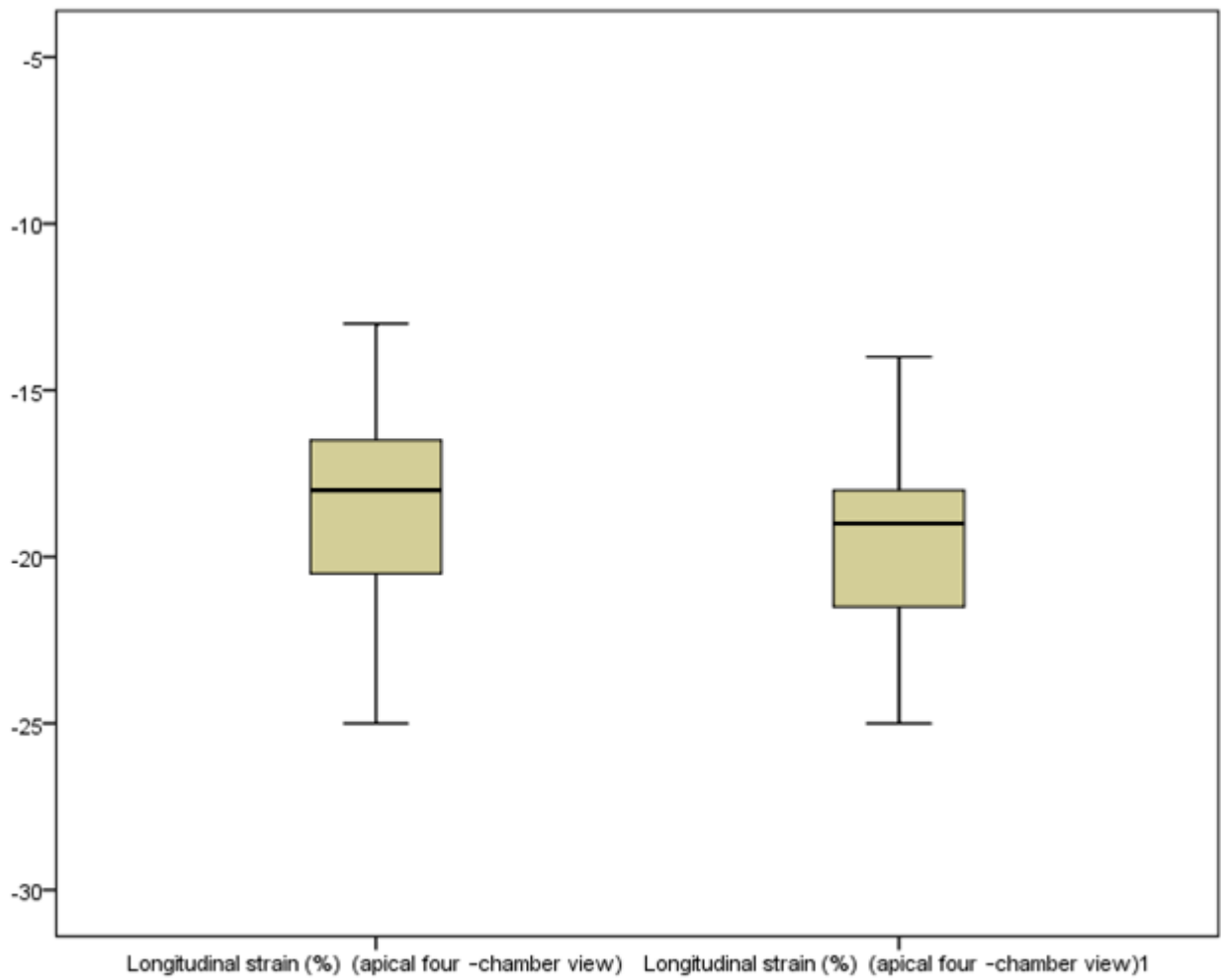
Grafik 7 Globalni longitudinalni strejn (GLS) pre i posle terapije



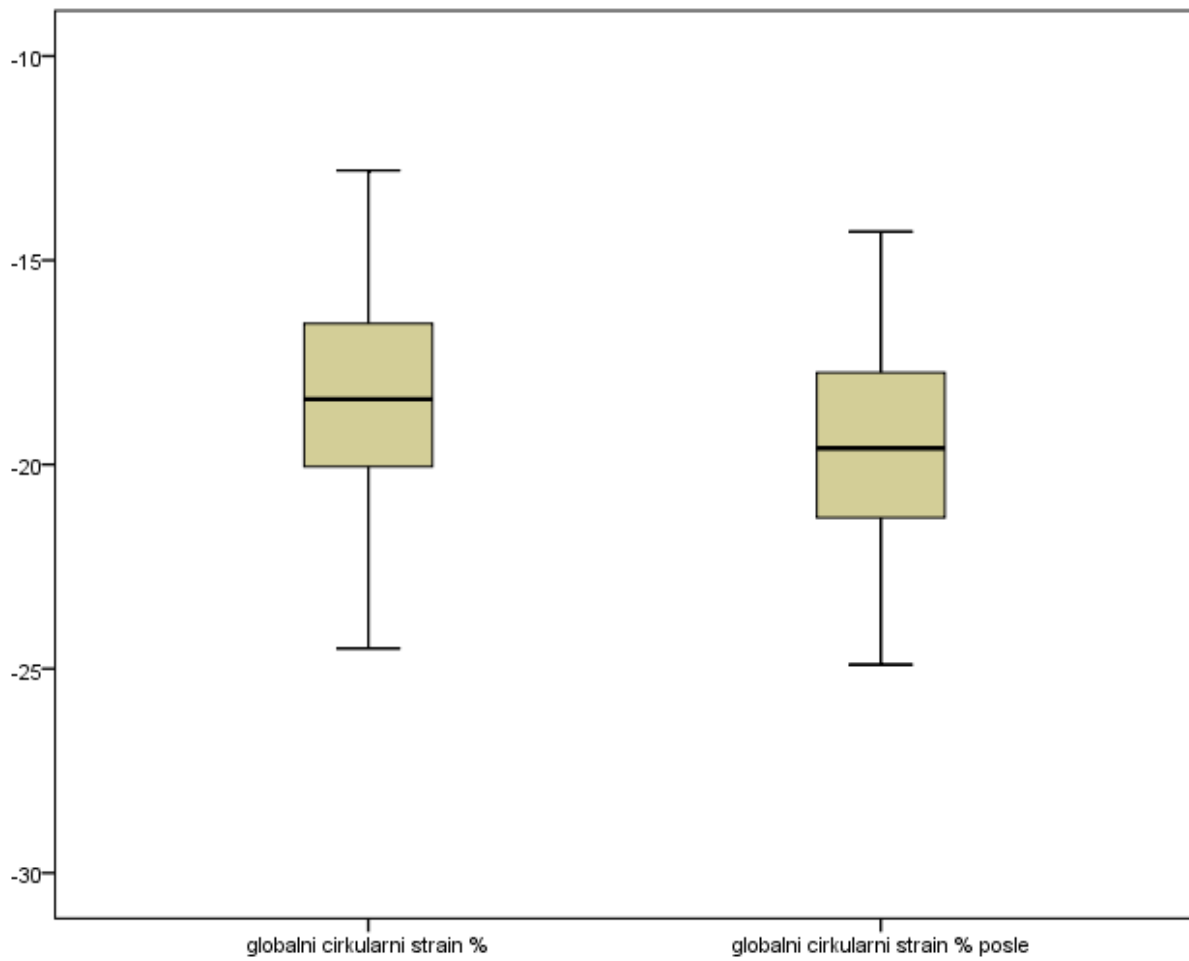
Grafik 7.1 Longitudinalni strejn (GLS) pre i posle terapije (duga osa)



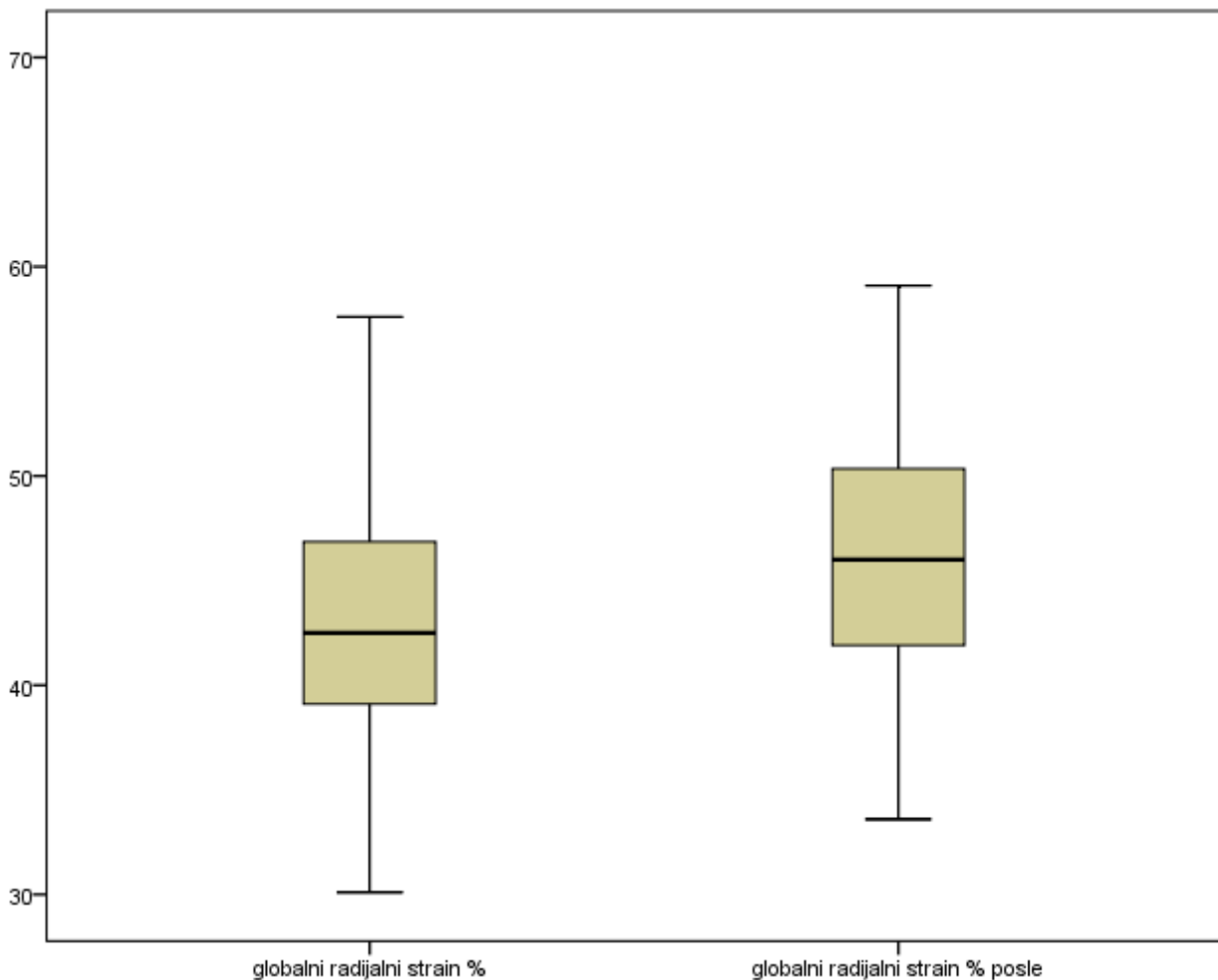
Grafik 7.2 Longitudinalni strejn (GLS) pre i posle terapije (dve šupljine)



Grafik 7.3 Longitudinalni strejn (GLS) pre i posle terapije (četri šupljine)



Grafik 8 Globalni cirkumferentni strejn (GCS) pre i podle terapije



Grafik 9 Globalni radijalni strejn (GRS) pre i posle terapije

Tabela 15 3D parametri pre i nakon terapije (MV±SD)

3D vizualizacija	Pre $\bar{x} \pm sd$	Posle $\bar{x} \pm sd$	P-vrednost
ESV (ml)	38.86 ± 9.6	36.95 ± 9.25	<0.001
EDV (ml)	114.83 ± 20.6	108.43 ± 18	<0.001
EF (%)	60.9 ± 3.2	63.9 ± 3.2	<0.001
MAPSE (mm)	1.67 (1.55-1.89)	1.53 (1.34-1.65)	<0.001*
Globalni longitudinalni strejn (%)	-18.4 ± 3.4	-20 ± 2.9	<0.001
Longitudinalni strejn (%) (apikalni presek dve šupljine)	-18.8±3.6	-19.9±3.1	<0.001
Longitudinalni strejn (%) (apikalni presek duga osa)	-18.1±4.2	-19.7±3.7	<0.001
Longitudinalni strejn (%) (apikalni presek četiri šupljine)	-18.5±4.5	-19.9±3.3	<0.001
Globalni cirkumferentni strejn (%)	-18.9 ± 3.3	-19.9 ± 3	<0.001
Globalni radijalni strejn (%)	44.1 ± 7.5	47.2 ± 7.2	<0.001

p-vrednost, t-test, * p vrednost, Wilcoxon-ov test, vezani uzorak, SD - standardna devijacija; MV – srednja vrednost; p < 0.05 i p < 0.001.

Postoji umerena, pozitivna, statistički značajna korelacija izmedju promena u titru anti TPO antitela i promena u vrednosti GLS nakon uvođenja terapije (p = 0.027). Regstruje se i umerena, pozitivna

korelacija između promena u titru anti TPO antitela i promena u vrednosti globalnog cirkumferentnog i radijalnog strejna nakon LT4 supstitucije, značajnost je blizu konvencionalnog nivoa ($p = 0.054$; $p = 0.055$). Ne postoji statistički značajna korelacija promena u GLS, GCS, GRS sa promena u vrednosti TSH, FT4, T3, i LT4 doze (Tabela 16).

Tabela 16 Korelacije među promenama u vrednostima strejna i promenama nivoa TSH, fT4, T3, anti TPO ab, kao i supstitutivnih doza levotiroksina pre i nakon terapije (MV±SD)

Tip strejna		fT4	T3	TSH	anti- TPO ab	Supstitutivna doza Levotiroksina
Globalni longitudinalni strejn (%)	r	-.040	.178	-.129	.385*	.011
	p	.824	.348	.460	.027	.951
Globalni cirkumferentni strejn (%)	r	-.095	.178	-.157	.338	.022
	p	.598	.346	.367	.054	.899
Globalni radijalni strejn (%)	r	.102	-.138	.184	-.337	-.015
	p	.573	.466	.291	.055	.933

5 DISKUSIJA

Najviša incidenca SCH je u žena između 50 i 60 godina starosti. Ovakva distribucija po polu i godinama života je zabeležena i među našim pacijentima (23, 26-27).

Pošto su brojne studije pokazale da čak i umerena hipofunkcija štitaste žlezde može predstavljati dodatni faktor rizika za metabolička i kardiovaskularna oboljenja, važno je proceniti benefit od rane supstitucije levotiroksinom. Naša odluka o otpočinjanju terapije je bazirana na postojanju ovih rizika, žalbi pacijenata, kvalitetu života i vrednosti TSH. Glavni ograničavajući faktor je nedovoljan broj studijskih podataka koji bi podržali ranu supstituciju levotiroksinom, obzirom da je eventualni povoljan efekat na telesnu homeostazu još uvek u procesu ispitivanja.

Veoma mali broj studija se bavio efektom postizanja eutiroidnog statusa na telesnu kompoziciju. Čak je i patofiziološki supstrat za porast telesne mase u hipotiroidizmu kompleksan, i uključuje ekscesivnu retenciju soli i vode, porast u mišićnoj masi, ali vrlo retko povećanu akumulaciju masti (54). Supklinički hipotiroidizam se smatra jednim od neželjenih uzroka gojaznosti. (119). U prilog tome govore i podaci da je indeks telesne mase (BMI) značajno viši u pacijenata sa SCH u poredjenju sa zdravim kontrolama (55). Erdogan i saradnici ističu da je BMI značajno viši u pacijenata sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim ispitanicima (55). Isto podvlače i Pešić i saradnici, sa ograndom da obim struka nije povećan u grupi ispitanika sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim kontrolama (23). Za vreme terapije, pacijenti u našoj studiji su smanjili telesnu masu, ali nije bilo značajne redukcije indeksa telesne mase i obima struka kao surogat markera abdominalnog masnog tkiva (abdominalne gojaznosti).

Veće je rečeno da nedostatak tiroidnih hormona oštećuje relaksaciju glatkih mišića zidova krvnih sudova, povećavajući sistemsku vensku rezistenciju i vodeći u dijastolnu hipertenziju (26, 56). Hipotiroidizam je udružen sa skokom u vrednosti dijastolnog arterijskog krvnog pritiska i konsektivno padom u vrednosti minutnog volumena i pritiska punjenja (8). Takođe, uspostavljanje normalne koncentracije cirkulišućih tiroidnih hormona doprinosi normalizaciji arterijskog krvnog pritiska (56). Normalizacija koncentracije tiroidnih hormona u cirkulaciji u našoj studijskoj grupi bila je praćena smanjenjem arterijskog krvnog pritiska (do 130/80 mmHg), porastom srčane frekvencije i smanjenjem udarnog volumena, što je sve rezultiralo nepromenjenim minutnim volumenom.

Sem krvnog pritiska, praćen je trend promene CRP-a, fibrinogena i homocisteina, kao široko korišćenih surogata kardiovaskularnih markera (57-58). Naši rezultati su pokazali značajnu promenu samo u koncentraciji homocisteina nakon uvođenja supstitutivne terapije (Tabela 1, Grafik 1). Dokazano je da je nivo homocisteina je viši u pacijenata sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim osobama (59). Kao što je prethodno rečeno, hiperhomocisteinemija doprinosi aterosklerozi ubrzavajući oksidaciju LDL frakcije holesterola i vodeći u endotelni disfunkciju (60-61).

Mada u okviru granica referentnih vrednosti, ukupan broj leukocita i neutrofila je bio značajno smanjen u studijskih pacijenata nakon tretmana. Christ-Crain i sar. su publikovali rezultate sa identičnim promenama u broju leukocita, ali sa suptilnim alteracijama leuko- limfomonocitne distribucije (73). Naši rezultati sugerišu poželjan trend u pogledu promene broja leukocita nakon uvođenja terapije, implicirajući poboljšanja subinflamatornog stanja.

Ograničeni broj publikovani podataka sugeriše postojanje reverzibilnog poremećaja koagulacije i fibrinolize u hipotireozi. U umerenoj hipotireozi, u koju spada i SCH, najverovatnije da raste rizik od tromboze, dok je u pacijenata koji imaju značajni stepen hipotireoze, učestalija sklonost ka krvavljenju. U našoj studiji aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT) je bilo normalno, bez promene u toku lečenja, dok je INR značajno redukovano ali unutar referentnih vrednosti. Relevantnost ovih nalaza u SCH zahteva subanalizu na većem broju ispitanika obzirom da, za sada, nije sasvim razjašnjena (72-75).

Jedan od brojnih efekata SCH na organizam je i negativan trend promena funkcionalnih renalnih indeksa, (serumski kreatinin, koncentracije natrijuma i kalijuma u serumu, glomerularna filtracija (eGFR)) koji se popravljaju nakon uvođenja terapije (120). Naši rezultati su u skladu sa prethodno navedenim što se tiče kaoncentracije kalijuma u serumu koja značajno snižava u okviru normalnih vrednosti, verovatno zahvaljujući boljoj renalnoj ekskreciji ili poboljšanjem intracelularnog transporta pod uticajem insulina. Drugi prethodno navedeni indeksi bubrežne funkcije (koji nisu prikazani u tabeli) su bili normalni i nepromenjeni u toku lečenja.

Jasna je više puta pomenuta veza između SCH i poremećaja metabolizma glukoze i insulina (rana insulinska rezistencija, povišena insulinemija bazno) (62-64). Međutim, nekoliko studija ističu da ne postoji razlika u glikemiji našte, vrednosti HbA1c i prevalenci šećerne bolesti između obolelih od SCH i eutiroidnih kontrola (65-67). Naši rezultati ističu značajno smanjenje HbA1c, insulinemije bazno i insulinske rezistencije merene HOMA indeksom nakon postizanja zadovoljavajućeg kvaliteta supstitucije levotiroksinom (Tabela 1, Grafik 1). Imajući u vidu ulogu insulinske rezistencije u razvoju brojnih kardiovaskularnih događaja, ovi rezultati imponuju kao veoma bitni. Kada je u pitanju procena kardiovaskularnog rizika, LDL/HDL i TG/HDL odnosi se vrlo često koriste za precizniju procenu doprinosa individualnog lipidnog statusa (uključuje metabolički put holesterola) kardiovaskularnom oboljevanju pojedinca (68). Nadjeno je da se dislipidemije u SCH karakterišu porastom ukupnog holesterola i LDL frakcije, kao i porastom LDL/HDL i TG/HDL odnosa, koji čak bolje objektiviziraju poremećaj lipidnog profila (56).

Naša studija ističe da rana supstitucija i postizanje eutiroidizma značajano popravljaju LDL/HDL odnos (Tabela 1, Grafik 1) što doprinosi snižavanju kardiovaskularnog rizika. Takođe, zabeleženo je značajno snižavanje ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida, bez promene u nivou HDL holesterola i normalan TG/HDL odnos. Zapaženo je da porast apoB/apoA1 odnosa odražava povećanje kardiovaskularnog rizika u hipotiroidizmu (68). Neki podaci ističu više vrednosti apoB u SCH u poredjenju sa zdravim kontrolama, koje se normalizuju nakon otpočinjanja lečenja levotiroksinom (68). Naši rezultati ističu značajno smanjenje apo B (Tabela 1, Grafik 1) i apo B/apoA1 odnosa dok apo A1 ostaje nepromenjen. Smanjuje se i učestalost hiperlipidemija (Grafik 2).

Lipoprotein (a) se smatra jednim od serumskih markera za evaluaciju rizika od ateroskleroze i trombogeneze. Veza između povišenih nivoa Lp(a) i SCH je nadjena jedino u pacijenata sa TSH vrednostima iznad 12 mIU/L i u postmenopauzalnih žena nezavisno od njihove koncentracije serumskog tirotropina (121-123). Pacijenti u našoj studiji su imali značajan pad nivoa Lp(a) nakon lečenja, ali generalno je srednja vrednost bila niža od 100 mg/L čak i u momentu postavljanja dijagnoze (Tabela 1, Grafik 1). Ipak, uzimajući u obzir pogoršanje lipidnog profila i insulinske senzitivnosti, kao distribuciju po polu i starosti u SCH, merenje Lp(a) može imati klinički značaj. Pozitivni efekti supstitucije levotiroksinom na koncentraciju Lp(a) u serumu i metabolizam lipida mogu se takođe očekivati. U saglasnosti sa prethodno iznetim je i pad vrednosti LAP-a, uzrokovan poboljšanjem lipidnog profila i gubitkom u telesnoj masi.

U nekoliko navrata je prethodno navedeno da koncentracija antitiroidnih antitela i TSH imaju prediktivno značaj za progresiju SCH u manifestnu hipotireozu (22). Rizik od progresije je 6% godišnje (1). Faktori koji utiču na ovaj nepoželjan trend su ženski pol, viši nivoi tirotropina, povišene koncentracije antitela na tiroidnu peroksidazu, nisko-normalne vrednosti slobodnog T4 (1-4). Obnavljanje eutiroidizma, praćeno redukcijom antitiroidnih antitela (anti TPO at), među našim ispitanicima, govori u prilog poboljšanju autoimunog tiroiditisa odnosno autoimunog procesa per se (Grafik 1).

Zapažen je porast enzima jetre (AST i ALT) u SCH u poredjenju sa eutiroidnim individuama (61). Naši rezultati su u skladu sa literaturnim podacima pošto se procenat pozitivnih kriterijuma za masnu jetru smanjio nakon postizanja eutiroidizma (Grafik 2).

Izvestan broj studija koje su se bavile odnosom funkcije štitaste žlezde i metaboličkog sindroma podvlače pozitivnu korelaciju između porasta TSH i učestalosti MS (71). Čak je i visoko normalan

TSH (2.5–4.5 mmol/L) udružen sa MS (124). Normalizacija TSH vodi smanjenju učestalosti MS u naših bolesnika nakon terapije (Grafik 2).

Pacijenti sa SCH mogu biti rangirani kao manifestno hipotiroidni prema vrednosti Zulewsky skora (>5), tako da cilj lečenja ne treba da bude baziran samo na korekciji TSH već i na kliničkom poboljšanju (postizanje eutiroidnog stanja definisanog vrednošću Zulewsky skora 1-2). Većina učesnika u našoj studiji je bila klasifikovana kao klinički intermedijerna i hipotiroidna pre, i pokazala je značajno poboljšanje nakon lečenja, sa velikim brojem ispitanika koji su postigli klinički eutiroidno stanje. Nekoliko studija podržava naše rezultate ističući da pacijenti sa SCH lečeni levotiroksinom popravljaju skorove upitnika nakon normalizacije TSH, čak i kada nemaju značajne simptome na početku (34-36).

Ispitanici u našoj studiji su uglavnom navodili tegobe vezane za suhu, perutavu kožu i promuklost. U Colorado studiji prevalence tiroidnih bolesti, koja je uključila 2336 ispitanika sa SCH, brojni simptomi su se značajnije češće javljali nego u eutiroidnih kontrola, predominantno suva koža i kognitivno oštećenje (32). Nakon lečenja, učestalosti opstipacije, suve kože, promuklosti, smanjenog znojenja i odloženog Ahilovog refleksa su bile značajno redukovane u naših pacijenata. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima dve randomizovane placebo kontrolisane studije koje podvlače da su pacijenti sa SCH lečeni levotiroksinom imali značajno veće poboljšanje u skorovima koji su procenjivali opšte simptome hipotireoze u poredjenju sa grupom koja je dobijala placebo (35-36).

Nekoliko velikih studija pruža uvid u uticaj SCH na kvalitet života. LifeLines Cohort studija koja je uključila 9491 učesnika nije pokazala značajnu razliku u skorovima opšteg upitnika 973 ispitanika sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim kontrolama, takodje ih poredivši i sa grupama sa manifestnim hipo i hipertiroidizmom (125). U studiji preseka koja je uključila žene u dobi između 18 i 75 godina, SCH nije bila udružena ni sa lošijim opštim zdravstvenim stanjem ni sa oštećenim kvalitetom života (126).

Neki podaci sugerišu da je fizička i mentalna komponenta skorova SF-36 upitnika pod uticajem pušenja, komorbiditeta, i indeksa telesne mase (BMI) ili obima struka (127). Naša studija nije uključila pušače i ispitanike sa komorbiditetima i, pošto nije bilo značajnih promena u BMI i obimu struka za vreme praćenja, potencijalne promene skorova SF-36 upitnika mogu biti pripisane supstitutivnom lečenju per se.

U našoj studiji, nakon terapije se najznačajnije popravila emocionalna uloga, ali sama promena je bila samo blizu konvencionalnog nivoa statističke značajnosti. Ukupan skor i drugi skorovi (subskale) SF-36 upitnika (fizičko i socijalno funkcionisanje, vitalnost, fizičko i mentalno zdravlje) su pokazali samo trend ka poboljšanju. Studija Razvi-ja i saradnika je takodje pokazala delimično poboljšanje nakon lečenja (38). Neki ishodi koji objektiviziraju subjektivne tegobe pacijenata kao što su tegobe vezane za umor su se značajno popravili, neki drugi, uključujući sve subskale SF-36 (sem skora za emocionalnu ulogu) samo naginju ka poboljšanju. Kvalitet života meren opštim upitnicima u pacijenata sa neselektovanom SCH ne mora biti značajno oštećen ili poboljšan lečenjem levotiroksinom u velikim studijama. Naši ispitanici, koji su imali bar dva prepoznata, perzistentna simptoma hipotiroidizma, takodje nisu pokazali značajne razlike u kvalitetu života nakon lečenja levotiroksinom.

Što se tiče lečenja levotiroksinom, postoje brojne dileme u pogledu uspeha intervencije da poboljša kvalitet života i simptome u SCH. U studiji Jorde-ja i saradnika rana supstitucija tiroksinom nije smanjila hipotiroidne simptome i poboljšala kognitivno i emocionalno funkcionisanje u ispitanika sa SCH u poredjenju sa placebo grupom (39). Ali, u toj studiji je srednja vrednost TSH u grupi sa SCH bila 5.5 mIU/L, malo iznad normalne vrednosti. Takodje, čak i pre LT4 tretmana, nije bilo razlika između pacijenata sa SCH i zdravih kontrola u pogledu simptoma hipotiroidizma i neuropsihološke disfunkcije. Dvostruko slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija koja je uključila 737 odraslih starijih od 65 godina (TRUST studija) ističe da lečenje starijih sa SCH ne menja značajno kvalitet života ni simptome hipotiroidizma (128). Naša studija je uključila samo

simptomatske pacijente sa perzistentnom SCH, zdrave nepušače. Čak iako odmakla životna dob nije bila kriterijum za isključivanje iz studije, nismo imali ispitanike starije od 65 godina, zahvaljujući isključujućem kriterijumu vezanom za komorbiditete i korišćenje lekova koji bi mogli da utiču na funkciju štitaste žlezde i analizirane biohemijske parametre (1-4).

Postoje brojne kontroverze u vezi supstitutivne terapije u SCH. Prema nekim autorima, pacijenti registruju poboljšanje ukoliko se doza levotiroksina podešava (povećava) sve dok ciljana vrednost TSH ne dostigne nisko normalne vrednosti (ispod 2 mmol/L) (50, 129-132). U dvostruko slepoj, randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji Walsh i saradnici pored osobe sa ciljanim TSH vrednostima u donjem (0.3–1.99 mmol/L) i gornjem (2.0–4.8 mmol/L) opsegu referentnih vrednosti nakon podešavanje doze levotiroksina. Oni nisu potvrdili uticaj ovih varijacija novoa TSH na merljive simptome hipotiroidizma, zdravlje ili kvalitet života (50). Naši rezultati su pokazali da čak i prosečna supstitutivna doza levotiroksina značajno poboljšava fizičke performanse, vitalnost i mentalno zdravlje u odnosu na stanje pre terapije. Porast sveukopnog i pojedinačnih skorova SF-36 upitnika je pokazao pozitivnu korelaciju sa porastom supstitutivnih doza LT4. Nije bilo značajne korelacije između promena u koncentraciji TSH, FT4, FT3, antitiroidnih antitela i promena u skorovima SF-36 upitnika. Mada promene u koncentraciji hormona ne koreliraju sa promenama u kvalitetu života, supstitutivna doza levotiroksina korelira, sugerišući indirektnu vezu stepena hipotiroidizma i kvaliteta života.

Smanjenje minutnog volumena za 30% - 50% je zabeleženo u pacijenata sa SCH (8). Bradikardija je takodje karakteristika srčane mehanike u SCH. Postizanje normalne kardiovaskularne hemodinamike među našim pacijentima je udruženo sa značajnim porastom u srčanoj frekvenci (stimulacija T3 β -adrenergičkih receptora) i smanjenjem ESV, tako da minutni volumen ostaje nepromenjen nakon uvođenja supstitutivne terapije. Mada je među pacijentima u našoj studiji zabeleženo smanjenje ESV, centralni i periferni efekti tiroidnih hormona sinergistički poboljšavaju sistolnu funkciju leve komore, izraženu ejectionom frakcijom. Ovi rezultati imaju klinički značaj u smislu redukcije simptoma, poboljšanja tolerancije napora i kompletnog zdravstvenog statusa.

Nedostatak tiroidnih hormona može uzrokovati produžetak QT intervala, predisponirati maligne ventrikularne aritmije, električnu nestabilnost i dovesti do iznenadne srčane smrti (9, 98). U naših pacijenata, nakon uvođenja LT4 supstitucije postiže se skraćivanje QT intervala, što je kompatibilno sa prethodno rečenim. Takodje, zabeležen je i potencijal terapije tiroksinom da značajno smanji PR i QT interval.

Pored električne nestabilnosti, isticano je da supstitutivna terapija poboljšava sniženu globalnu kontraktilnost LK izraženu kroz odnos dP/dt (112,133). Naši rezultati su u skladu sa prethodno citiranim studijskim podacima. Merenje parametara izovolumetrijske faze je ranije korišćeno kao indeks funkcije LK; prema poslednjim studijskim podacima određivanje dP/dt u proceni funkcije LK se pokazalo kao manje zavisno od opterećenja LK, i samim tim preciznije. Neke studije su evaluirale globalnu kontraktilnost LK kroz odnos dP/dt , kao i m_i , i isto kao i m_i dokazale da je smanjenje funkcije LK zabeleženo u individua sa SCH bilo poboljšano nakon lečenja levotiroksinom (112,133).

Nedavno publikovani podaci saopštavaju povećane vrednosti srednje debljine zida leve komore (IVS i zadnji zid LK) i porast mase LK i indeksa mase LK u pacijenata sa SCH u poredjenju sa kontrolama (14,79,111). Takodje je istaknuto da supstitutivna terapija može redukovati debljinu zidova LK kao i njenu masu (14, 79). Mi smo takodje dokazali poželjnu redukciju indeksa mase LK nakon uvođenja supstitucije levotiroksinom.

Takodje smo odvojeno procenjivali sistolni i dijastolnu funkciju leve komore koje su često oštećene u SCH. Sistolna funkcija leve komore je pod uticajem promena u prethodnom opterećenju (tzv.preload), naknadnom opterećenju (tzv.afterload) i inotropnoj funkciji miokarda. Bez uzimanja u obzir istovremenog oštećenja inotropne funkcije miokarda, promene u preload-u i afterload-u nisu bile dovoljne da objasne smanjenje sistolne funkcije LK registrovano u naših bolesnika sa SCH (9,112). Supstitutivna terapija u pacijenata sa SCH doprinosi porastu ejectione

frakcije, ali unutar referentnih vrednosti. Preciznije analize studija magnetne rezonance srca su u skladu sa našim rezultatima (134).

Nakon normalizacije TSH supstitutivnom terapijom, učesnici u našoj studiji su imali pad u vrednosti EDV (smanjen tzv. preload kao rezultat levotiroksinom indukovane sistemske vazodilatacije), povećan puls i porast u vrednosti FS-a. Uprkos smanjenju EDV, centralni i periferni efekti tirodinih hormona sinergistički poboljšavaju performanse sistolne funkcije LK merene FS-om učesnika naše studije praćenja.

Usporena relaksacija LK je udružena sa starenjem (135). Najveće promene su registrovane u vrlo starih i preklapaju se sa vrednostima zabeleženim u umerenoj dijastolnoj disfunkciji u mlađjih bolesnika (u životnoj dobi između 40 i 60 godina). Naša studija je dizajnirana tako da minimizira životnu dob kao konfundirajući faktor, regrutujući ispitanike iz grupe ranog srednjeg životnog doba . Oštećena kontraktilnost miokarda je najverovatnije objašnjenje za porast IVCT i odnosa IVCT/ET, koji je takodje registrovan i u naših bolesnika sa SCH i koji se poboljšao nakon supstitucije tiroksinom. Iz ovog proizilazi potencijalna uloga tkivnog hipotiroidizma ili autoimunog procesa *per se* u događajima koji rezultiraju produžetkom sistolnih vremenskih intervala. Važno je naglasiti da poboljšanje TEI indeksa i leve i desne komore ne korelira sa dozom levotiroksina, tako da inicijalne veće doze ne dovode do bržeg oporavka pumpne funkcije leve i desne komore.

Poremećaji dijastolne funkcije LK u SCH su predstavljeni produžetkom IVRT i DT, porastom odnosa PEP/ET i redukcijom odnosa E/A (14-15, 79, 87, 91, 136). Mada su dijastolni vremenski intervali i odnos E/A značajno oštećeni samo u manifestnoj primarnoj hipotireozu, poboljšanje ovih parametara nakon lečenja tiroksinom je nadjeno i u manifestnoj i u supkliničkoj primarnoj hipotireozu (137).

Iako je pozitivan trend zabeležen u drugim studijama , u našoj studiji lečenje levotiroksinom nije uticalo na učestalost javljanja dijastolne disfunkcije, mada se IVRT poboljšao (14, 16, 79, 87-88, 91, 133).

U saglasnosti sa ranije objavljenim rezultatima je poželjan trend promena globalnog longitudinalnog strejna u studijskih pacijenata nakon supstitucije. Taj trend se održava i u različitim ehokardiografskim preseccima u kojima su učinjena merenja longitudinalnog strejna (14-15, 107-108). Globalna sistolna funkcije komore, procenjena kroz globalni longitudinalni strejn, se poboljšala nakon lečenja levotiroksinom. Mada u okviru normalnih vrednosti, cirkumferentni i radijalni strejn pokazuju takodje značajno poboljšanje sa postizanjem zadovoljavajućeg kvaliteta supstitucije, što je u skladu sa prethodno publikovanim studijama (108).

Kao što je prethodno rečeno, povišen nivo antitela na tiroidnu peroksidazu je faktor rizika za progresiju u manifestni hipotiroidizam (1). Snižavanje titra anti TPO at je praćeno poboljšanjem u vrednostima globalnog longitudinalnog strejna, sugerišući da smanjenje tkivnog hipotiroidizma u srcu rezultira poboljšanjem globalne sistolne funkcije srca. Poboljšanje autoimunog statusa takodje utiče na povoljne promene u vrednosti globalnog cirkumferentnog i radijalnog strejna.

Imajući u vidu da studijski rezultati nisu pokazali korelacije među promenama u vrednostima strejna sa promenama u koncentracijama cirkulišućih hormona i doze levotiroksina, supstitutivna terapija treba biti propisana mlađjima od 65 godina, sa početnom dozom od 25 mcg i postepenim povećavanjem doze do doze dovoljno za normalizaciju TSH. Rezultati drugih studija sugerišu da niži TSH može biti udružen sa nižim sveukupnim mortalitetom tako da ciljane vrednosti TSH nakon postizanja zadovoljavajućeg kvaliteta supstitucije treba da budu niže od 2,5 mmol/l, izuzev za vrlo stare osobe (1-2, 77). Izuzetak su stariji, u kojih normalizacija TSH nije praćena smanjenjem debljine karotidnog intima media kompleksa (IMK) i usporavanjem ateroskleroze karotidnih arterija (138). Naravno, uvek treba imati na umu da čak ni TRUST studija koja je uključila skoro 2700 osoba starijih od 65 sa SCH nije isključila mogućnost da supstitutivna terapija levotiroksinom može doprineti kardiovaskularnoj zaštiti (128).

6 ZAKLJUČCI

1. Prema dostupnim podacima, ovo je najkompletnija studija efekta rane supstitucije supkliničkog hipotiroidizma na biohemijske parametre i kvalitet života u Srbiji. Podaci dobijeni u studiji mogu biti iskorišćeni za kreiranje novog pristupa lečenju SCH. Novi algoritam lečenja bi se bazirao na otpočinjanju tretmana višim početnim dozama levotiroksina (50–100 mg) ili ciljanim vrednostima TSH manjim od 2.5 mIU/L izuzev za vrlo stare pacijente. Poboljšanje kliničkih parametara (krvni pritisak, telesna masa), biohemijskih parametara (homocistein, lipidni profil, LAP, metabolizam glukoze) i kvaliteta života bi mogli da budu relevantni indeksi ili indikatori u monitoringu terapijskog efekta.
2. Upitnici koji procenjuju kvalitet života povezan sa opštim zdravstvenim statusom mogu predstavljati dodatno sredstvo za procenu potrebe za lečenjem SCH i evaluaciju efekta terapije. Iz svega toga proističe i potreba za evaluacijom preciznosti i značajnosti prisustva simptoma i znakova hipotireoze u pacijenata sa SCH i TSH < 10 mIU/L, i njihovih relacija sa kvalitetom života, uz razmatranje subjektivne percepcije efekta terapije kroz skorove opšteg upitnika Svetske Zdravstvene Organizacije za subjektivnu procenu zdravstvenog statusa, Short Form-36.
3. Klinički skorovi bazirani na simptomima i znacima predstavljaju senzitivni i reproducibilni test za objektivnu procenu efekta supstitucije levotiroksinom u simptomatski pacijenata sa SCH i TSH <10 mIU/L. Poboljšanje u vrednosti skora ne mora biti udruženo sa subjektivnim osećajem koristi od lečenja. Meren opštim upitnikom SF-36, simptomatski supklinički hipotiroidizam nije neophodno udružen sa oštećenjem kvaliteta života, ali se taj kvalitet može značajno lečenjem tiroksinom.
4. Cilj naše studije je, između ostalog, bila i specifikacija tipa i ekstenzivnosti promena srčane morfologije i funkcije i efekta biohemijskog eutiroidizma na njihovu reverzibilnost u osoba sa SCH koje imaju povišene vrednosti serumskog TSH između 4.5-10 mIU/L, pozitivna antitiroidna antitela i simptome umerenog hipotiroidizma, kao razlog za uvođenje terapije. Dobijeni podaci ukazuju na poboljšanje u vrednosti minutnog volumena, srčanog ritma i frekvence, kontraktilnosti arterijskog krvnog pritiska i sistemske vaskularne rezistencije kao i u srčanoj morfologiji, globalnoj, sistolnoj, dijastolnoj i plućnoj funkciji u pacijenata sa SCH tri meseca nakon normalizacije TSH posle uvođenja supstitutivne terapije levotiroksinom. Ove promene nisu korelirale sa dozom levotiroksina korišćenom za korekciju TSH. Poboljšanje srčane strukture i funkcije, mereno elektro i ehokardiografskim indikatorima, moglo bi biti koristan element u monitoringu terapijskog efekta lečenja. Ovo bi takodje mogao informativniji faktor sa uticajem na odluku o trajnom lečenju pacijenta, objektivniji od smanjenja ili redukcije simptoma.
5. Rezultati naše studije podržavaju ranu supstituciju levotiroksinom i obezbeđuju bolju validaciju efekata iste, ne samo na simptome hipotiroidizma već i na srčanu gradju i funkciju.
6. Indeksi deformacije kao što su miokardni strejnovi (globalni, longitudinalni, cirkumferentni, radijalni) leve komore se smatraju senzitivnijom markerima miokardne disfunkcije nego ejekciona frakcija. Ovo proizilazi iz činjenice da je miokardni strejn mera deformacije prvenstveno subendokardnih miokardnih vlakana koja prva reaguju na ishemiju i druge nepovolje stimulse, pri očuvanoj EF. Koristeći trodimenzionalnu strejn ehokardiografiju, sistolna disfunkcija LK može biti rano otkrivena u pacijenata sa SCH koji imaju normalnu EF. Na taj način se dobijaju pouzdani podaci za kliničku ranu dijagnozu i lečenje incidentnog kardiovaskularnog oboljenja kao i za monitoring terapijskog efekta supstitutivne terapije levotiroksinom. Efekti rane supstitucije supkliničke hipotireoze, objektivizirani indeksima deformacije miokarda ne moraju biti statistički značajni ali su indikativni za postojanje miokardne rezerve i očuvanog plasticiteta miokardnog tkiva.

7. Postojeće kontroverze u vezi sa lečenjem supkliničkog hipotiroidizma proističu iz nedovoljno studijskih podataka o benefitima lečenja levotiroksinom. Aktuelni vodiči za dijagnozu i lečenje SCH definišu ko su kandidati za skrining. Ipak, ne postoje jasni dokazi koji bi podržali ranu supstituciju SCH a preporuke za uvođenje levotiroksina su prilično nekonzistentne u slučajevima kada je TSH manji od 10 mIU/L. Prema vodičima, supstitutivna terapija levotiroksinom je jasno preporučena samo u simptomatskih pacijenata sa SCH mlađih od 65 godina. Studijski podaci sugerišu da je niži TSH udružen sa nižim ukupnim mortalitetom, tako da kontrolne vrednosti TSH nakon uvođenja supstitutivne terapije treba da budu manje od 2,5 mmol/l, izuzev za vrlo stare osobe. Izuzetak su vrlo stari ljudi kod kojih normalizacija TSH nije praćena redukcijom karotidnog IMK (CIMT) i usporavanjem ateroskleroze. Ali je neophodno uvek imati na umu da čak i velike studije poput TRUST sa uključenih skoro 2700 pacijenata starijih od 65 godina sa SCH nije mogla isključiti mogućnost da supstitutivna terapija levotiroksinom može obezbediti kardiovaskularnu zaštitu.
8. Ovo je prospektivna interventna studija koja je uključila 35 simptomatskih pacijenata koji su praćeni 3 meseca nakon postizanja eutiroidnog statusa. Nedovoljan broj studijskih rezultata koji bi govorio u prilog benefita rane supstitucije levotiroksinom je glavni ograničavajući faktor, obzirom da se efekat LT4 na kardiovaskularni sistem još uvek ispituje. Ograničenje naše studije je i mali broj pacijenata. Podaci dobijeni u ovoj studiji sugerišu povoljan trend sveukupnih promena nakon lečenja LT4-om, koji bi trebalo da bude definitivno potvrđen na većem broju simptomatskih pacijenata sa SCH, što predstavlja sledeći korak ka implementaciji rane supstitucije SCH levotiroksinom u svakodnevnu kliničku praksu. Nedostatak značajnih razlika između grupa kada su u pitanju merljive varijable, kao što su Zulewski indeks i skorovi SF-36 upitnika, sugeriše uticaj nemerljivih konfaundirajućih faktora, kao što su loša dugoročna komplijansa pacijenata, tip, učestalost, intenzitet i trajanje simptoma. Male razlike u rezultatima pre i posle terapije pokreću pitanje njihove kliničke relevantnosti. Podaci dobijeni u našoj studiji odražavaju samo inicijalne i verovatno umerene promene na srcu, i najviše, mogu biti interpretirani kao tendencija da postanu faktori rizika. Buduće studije sa većim brojem ispitanika su potrebne da bi se potvrdila klinička i hemodinamska značajnost naših nalaza.

7 LITERATURA

1. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2:215–28.
2. Pandrc M S, Ristić A, Kostovski V, Stanković M, Antić V, Milin-Lazović J, Ćirić J. The effect of early substitution of subclinical hypothyroidism on biochemical blood parameters and the quality of life. *J Med Biochem* 2017; 36 (2): 127–136.
3. Pandrc M S, Ristić A, Kostovski V, Randjelović-Krstić V, Milin-Lazović J, Nedeljković-Beleslin B, Ćirić J. Evaluation of a three – month trial of thyroxine replacement in symptomatic subclinical hypothyroidism: the impact on clinical presentation, quality of life and adoption of long-term therapy. *Vojnosanit Pregl* (2018); Online First October, 2018.
4. Pandrc M, Ristić A, Kostovski V, Milin –Lazović J, Milić N, Ćirić J. The role of echocardiography in monitoring the therapeutic effect of levothyroxine replacement therapy in subclinical hypothyroidism. *Archives of Biological Sciences* 2020 OnLine-First Issue 00, Pages: 7-7.
5. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2): 355-82.
6. Cai W, Liu G, Wang L, Paul C, Wen ZL, Wang Y. Repair Injured Heart by Regulating Cardiac Regenerative Signals. *Stem Cell International* 2016(2016):6193419.
7. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology* 2017(14): 39–55.
8. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinologica.* 2004; 29:139 –150.
9. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Heart Disease, A textbook of cardiovascular (7th Ed).* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; 2051-64.
10. Jabbar A, Razvi S. Thyroid disease and vascular risk. *Clinical Medicine.* 2014; 14(6):29-32.
11. Ichiki T. Thyroid hormone and vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23(3):266-75.
12. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 1781-96.
13. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid.* 2002; 12:505–510.
14. Ilic S, Tadic M, Ivanović B, Caparevic Z, Trbojević B, Celic V. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: The effects of one-year levothyroxine treatment. *MedSciMonit.* 2013;19:960-968.
15. Nakova VV, Krstevska B, Kostovska ES, Vaskova O, Ismail LG. The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Aug;62(4):392-398.
16. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation.* 2007; 116:1725-1735.
17. Ojamaa K, Coetzee WA, Artman M, Klein I. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarization currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278: E302–E307.
18. Liu Y, Redetzke RA, Said S, Pottala JV, De Escobar GM, Gerdes AM. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: 2137-2143.
19. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Løvendahl Jørgensen H, Heiberg Brix T,

- Hegedüs L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *European Journal of Endocrinology* 2019; 180(6).
20. Zhao M, Tang X, Yang T, Zhang B, Guan Q, Shao S. Lipotoxicity, a Potential Risk Factor for The Increasing Prevalence of Subclinical Hypothyroidism *Clin Endocrinol Metab.*100: 1887–1894, 2015.
 21. Van Vliet G, Deladoëy J. Interpreting minor variations in thyroid function or Echostructure: Treating Patients, Not Numbers or Images. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):929–42.
 22. Hennessey J.V. and Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract.*2015; 69(7): 771–782.
 23. Pesic MM, Radojkovic D, Antić S, Kocic R, Stanković-Djordjević D. Subclinical hypothyroidism: association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2015; 29(1): 157-163.
 24. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 43:55–69.
 25. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Wickham survey cohort, *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95:1734–40.
 26. Pyati A, Dhuttargi S, Das D. Assessment of the Cardiovascular Risk in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Pharm Biol Sci* 2012; 2230–7605.
 27. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *European Journal of Endocrinology.* 2011; 164 :317–323.
 28. Yan YR, Liu Y, Huang H, LV QG, Gao XL, Jiang J and Tong NW. Iodine nutrition and thyroid diseases in Chengdu, China: an epidemiological study; *Q J Med* 2015; 108:379–385.
 29. Pearce EN. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(2):326–333.
 30. Li M, Tang Z. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat? *Med Princ Pract.* Karger Publishers 2015; 24(1): 99–100.
 31. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow Individual Variations in Serum T4 and T3 in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1068–72.
 32. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4):526–34.
 33. Wiersinga WM. Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *Eur Thyroid J* 2015; 4:143–148.
 34. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: Evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:771-6.
 35. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101(1): 18–24.
 36. Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelsö C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of l-thyroxine treatment of women with »subclinical« hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* Blackwell Publishing Ltd; 1988; 29(1): 63–76.
 37. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in

- subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4860-6.
38. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of l- thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1715–23.
 39. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:145–53.
 40. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. 2007; *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003419 Ž
 41. Rozing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Beekman M, Frolich M, de Craen AJM, Westendorp RGJ, van Heemst D. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4979–84.
 42. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, Choi SH, Park JH, Lee SB et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50:e68–73.
 43. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality *JAMA* 2010;304(12):1365-44. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012 Aug 28;126(9):1040-9.
 44. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181-91.
 45. Andersen MN, Olsen A-M S, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. *PLoS ONE*. 2015;10(6): e0129793.
 46. Tseng FY, Lin WY, Li CI, Li TC, Lin CC, Huang KC. Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Increased Risk for Cancer Mortality in Adult Taiwanese-A 10. Years Population-Based Cohort. *PLoS ONE*. 2015; 20110(4): e0122955.
 47. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, Vescini F, Cerutti R, Zoli M, et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Qual Life Res* 2004; 13(1): 45–54.
 48. Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ*. BMJ Group 1992; 305(6846): 152–6.
 49. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small Changes in Thyroxine Dosage Do Not Produce Measurable Changes in Hypothyroid Symptoms, Well-Being, or Quality of Life: Results of a DoubleBlind, Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2624–30.
 50. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28(3): 325–33.
 51. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, PucciE, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993; 71(5): 367–71.

52. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (10): 4585-90.
53. Cerit ET, Akturk M, Altinova AE, Tavil Y, Ozkan C, Yayla C, et al. Evaluation of body composition changes, epicardial adipose tissue, and serum omentin-1 levels in overt hypothyroidism. *Endocrine*. 2015; 49(1): 196–203.
54. Erdogan M, Canataroglu A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34(7): 488–92.
55. Kottagi SS, Rathi DB, Dongre NN. Evaluation of LDL- Cholesterol / HDL-Cholesterol Ratio as Predictor of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University* 2014; 3(1): 34–40.
56. Marchiori RC, Pereira LAF, Naujorks AA, Rovaris DL, Meinerz DF, Duarte MMMF, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015; 15(1): 32.
57. Aksoy DY, Cinar N, Harmanci A, Karakaya J, Yildiz BO, Usman A, et al. Serum resistin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. *Med Sci Monit. International Scientific Literature, Inc.*; 2013; 19: 210–5.
58. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double- Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2099–106.
59. Gunduz M, Gunduz E, Kircelli F, Okur N, Ozkaya M. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism. *Int J Endocrinol*. Hindawi Publishing Corporation 2012; 2012: 109797.
60. Yadav A, Arora S, Saini V, Arora MK, Singh R, Bhattacharjee J. Influence of thyroid hormones on biochemical parameters of liver function: a case-control study in North Indian population. *Internet J Med Updat* 2013; 8(1): 4–8.
61. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J*. 2006; 53(5): 653–7.
62. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical Hypothyroidism is Associated with Insulin Resistance in Rheumatoid Arthritis. *Thyroid*. 2004; 14(6): 443–6.
63. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52(1): 89–94.
64. Wang C-Y, Chang T-C, Chen M-F. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J* 2012; 59(10): 911–7.
65. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Slavakis A, Selalmatzidou D, Poulasouchidou M, Katargari S, et al. The effect of L-thyroxine substitution on lipid profile, glucose homeostasis, inflammation and coagulation in patients with subclinical hypothyroidism. *Int J Clin Pract* 2014; 68(7): 857–63.
66. Garduno-Garcia J d. J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(2): 273–8.
67. Priyanka G. Rakshasmare PNJ. Apolipoprotein b / apolipo protein a1 ratio: an improved marker of cardiovascular risk in hypothyroidism. *Int J Curr Res Rev* 2014; 6(10): 86–9

68. Pekmezovic T, Kusic Tepavcevic D, Kostic J, Drulovic J. Validation and cross-cultural adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in Serbian multiple sclerosis patients sample. *Qual Life Res* 2007; 16(8):1383–7.
69. SF-36 Health Survey (Original version) Language Recalls. Retrieved January 10, 2007 from <http://www.qualitymetric.com>.
70. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol* 2017; 87(1):1–9.
71. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: The Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. NIH Public Access 2012; 76(6): 911–8.
72. Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(3): 355–61.
73. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub J-J, Müller B. Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 2(4): 237–42.
74. Chadarevian R, Bruckert E, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(8): 481–6.
75. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the Fibrinolytic System Are Differently Altered in Moderate and Severe Hypo thyro - idism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 732–7.
76. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Özden M, Duman C. Hemostatic System as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2003; 13(10): 971–7.
77. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, Pedersen OD, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7):2372-82.
78. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J* 2018; 39(7):503-507.
79. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1110–5.
80. Zhao T, Chen B, Zhou Y, Wang X, Zhang Y, Wang H, et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Oct 22;7(10):e016053.
81. Sun Z, Ojamaa K, Coetzee WA, Artman M, Klein I. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarization currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278:E302-7.
82. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Int Med* 2000; 132:270–8.
83. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:2467–72.
84. Feldt-Rasmussen U. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk – An Overview of Current Understanding. *European Endocrinology* 2011; 7(1):53–7.

85. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, et al. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep.* 2018; 8: 4579.
86. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137:904–14.
87. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996; 6:397–402.
88. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064–7.
89. Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H, Lynch JC, Smith VE, Klopfenstein HS et al. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1995; 91:1739–48.
90. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004; 95:135–143.
91. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism and its response to l-throxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91:1327–30.
92. Gao C, Li T, Liu J, Guo Q, Tian L. Endothelial Functioning and Hemodynamic Parameters in Rats with Subclinical Hypothyroid and the Effects of Thyroxine Replacement. *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0131776.
93. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, Raisaro A, de Servi S, Valdes-Cruz LM et al. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation.* 1989; 80:1287–1292;
94. Koliass TJ, Aaronson K D, Armstrong FW. Doppler-derived dP/dt and –dP/dt predict survival in congestive heart failure. *JACC.* 36(5):1594-1599.
95. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
96. Papi G, Degli Uberti E, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Lewis E. Braverman LE et al. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14:197–208.
97. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2207–15.
98. Fredlund BO, Olsson SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of “torsade de pointe” type in hypothyroidism. *Acta Med Scand.* 1983; 213:231–235.
99. Chen X, Zhang N, Cai Y, Shi J. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: A meta-analysis. *J cardiol.* 2013;61(1):8-15.

100. Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci.* 1999; 318:289–292.
101. Madathil A, Hollingsworth KG, Blamire AM, Razvi S, Newton JL, Taylor R, et al. Levothyroxine Improves Abnormal Cardiac Bioenergetics in Subclinical Hypothyroidism: A Cardiac Magnetic Resonance Spectroscopic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4):607–610.
102. Marwick TH. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47 (7): 1313-1327;
103. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews* 2009; 5: 133-148.
104. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Feb;26(2):185-91.
105. Cheng S, McCabe EL, Larson MG, Merz AA, Osypiuk E, Lehman BT et al. Distinct Aspects of Left Ventricular Mechanical Function Are Differentially Associated with Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in the Community. *J Am Heart Assoc.* 2015;4: e002071.
106. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):287-294.
107. Sunbul M, Durmus E, Kivrak T, Yildiz H, Kanar BG, Ozben B et al. Left ventricular strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (24): 3323-3328.
108. Tadic M, Ilic S, Kostic N, Caparevic Z, Celic V. Subclinical Hypothyroidism and Left Ventricular Mechanics: A Three-Dimensional Speckle Tracking Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan; 99(1):307-14.
109. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasan RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid.* 2010;20(4):369-373.
110. Zandieh S, Schuck L, Mirzaei S, Haller J, Hergan K, Bernt R. Evaluation of the Cardiac Morphologic Alterations Secondary to Autoimmune Thyroid Disorder Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Thorac Imaging.* 2018 ;33(4):254-259.
111. Dorr M, Wolff B, Robinson DM, John U, Ludemann J, Meng W, et al. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:673–677.
112. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 344:501–509.
113. Unal O, Erturk E, Ozkan H, Kiyici S, Guclu M, Ersoy C, et al. Effect of Levothyroxine Treatment on QT Dispersion in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2007; 13(7) :711-715.
114. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19(7): 527–34.
www.mdcalc.com › mdrd-gfr-equation
116. Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care.* 2006;29(1):151-153.
117. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 2709–16.
118. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by

- Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102:1158–64.
119. Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, Mondul AM, Menke A, Berrington de González A. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. *PLoS One* 2012;7(4): e34979.
 120. Lioudaki E, Mavroei NG, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update. *Hormones (Athens)* 12(4): 495–506.
 121. Cheserak MJ, Wu GR, Ntazinda A, Shi YH, Shen LY, Le GW. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress markers in subclinical hypothyroidism. *J Med Biochem* 2015; 35: 323–31.
 122. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E. The Incidence of Thyroid Function Abnormalities in Patients Attending an Outpatient Lipid Clinic. *Thyroid* 1999; 9(4): 365–8.
 123. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in Lipoprotein(a) Levels in Overt and Subclinical Hypothyroidism Before and During Treatment. *Thyroid* 2000; 10(9): 803–8.
 124. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(5): 696–701.
 125. Klaver EI, van Loon HCM, Stienstra R, Links TP, Keers JC, Kema IP et al. Thyroid Hormone Status and Health-Related Quality of Life in the LifeLines Cohort Study. *Thyroid* 2013; 23(9): 1066-73.
 126. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 548–56.
 127. Razvi S, McMillan CV, Weaver JU. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review. *Clinical Endocrinology* 2005; 63:617–24.
 128. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376:2534-44.
 129. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid* 2003; 13(1): 3–3.
 130. Wiersinga WM DL. Adult hypothyroidism. In: DeGroot LJHG, editor. *Thyroid disease manager*. Dartmouth, MA: Endocrine Education; 2002.
 131. Toft AD, Beckett GJ. Thyroid function tests and hypothyroidism. *BMJ*. BMJ Group 2003; 326(7384): 295–6.
 132. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363(9411): 793–803.
 133. Gao C, Li T, Liu J, Guo Q, Tian L. Endothelial Functioning and Hemodynamic Parameters in Rats with Subclinical Hypothyroid and the Effects of Thyroxine Replacement. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0131776.
 134. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, De Marchi D, Lombardi M, L'Abbate A, Iervasi G. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):439-45.
 135. Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Fujimoto N, Palmer MD, Boyd K, Levine BD. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(3):H315-22.

- 136.Chen X, Zhang N, Zhang WL, Shi JP. Meta-analysis on the association between subclinical hypothyroidism and the left ventricular functions under Doppler echocardiography. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2011;32(12):1269-74.
- 137.Doin FC, Rosa-Borges M, Martins MR, Moisés VA, Abucham. Diagnosis of subclinical central hypothyroidism in patients with hypothalamic-pituitary disease by Doppler echocardiography. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:631-40.
- 138.Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet TH, da Costa BR, Moutzouri E, et al. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 ;103(8):2988-2997.

PRILOG 1

SF-36 UPITNIK O VAŠEM ZDRAVLJU

1. Generalno, da li biste rekli da je Vaše zdravlje:

Odlično	Vrlo dobro	Dobro	Pristojno	Loše
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. U porođenju sa godinu dana ranije, kako biste ocenili svoje globalno zdravlje sada?

Mnogo bolje nego pre godinu	Nešto bolje nego pre godinu dana	Otprilike isto kao pre godinu dana	Nešto gore nego pre godinu dana	Mnogo gore nego pre godinu dana
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Sledeća pitanja se odnose na aktivnosti koje biste verovatno imali tokom uobičajenog dana. Da li Vas zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

	Da, vrlo me ograničava	Da, malo me ograničava	Ne, uopšte me ne ograničava
a) Aktivnosti koje zahtevaju veliku energiju , kao trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u sportskim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Umerene aktivnosti , kao što je pomeranje stola, usisavanje, kupanje ili mini-golf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Podizanje ili nošenje namirnica iz prodavnice	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Penjanje uz više nizova stepenica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) Penjanje uz jedan niz stepenica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) Klečanje, savijanje ili nagnjanje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) Hodanje više od 1,5 km	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) Hodanje nekoliko stotina metara	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) Hodanje sto metara	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j) Samostalno kupanje ili oblačenje oblačenje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Tokom **poslednje četiri nedelje**, koliko je bol uticao na Vaš normalan posao (uključujući i posao van kuće i kućne poslove)?

Uopšte ne	Sasvim malo	Umereno	Dobrim delom	Vrlo mnogo
o	o	o	o	o

9. Ova pitanja se odnose na to kako se se osećali tokom **poslednje četiri nedelje**. Za svako pitanje izaberite odgovor koji je najbliži tome kako ste se osećali. Koliko ste (se) vremena tokom **poslednje četiri nedelje**

	Sve vreme	Većinu vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
a) osećali puni života?	o	o	o	o	o	o
b) bili vrlo nerovozni?	o	o	o	o	o	o
c) Bili toliko neraspoloženi da ništa nije moglo da Vas oraspoloži?	o	o	o	o	o	o
d) Osećali mirno i opušteno?	o	o	o	o	o	o
e) Imali mnogo energije?	o	o	o	o	o	o
f) Osećali deprimirano i depresivno?	o	o	o	o	o	o
g) Osećali istrošeno?	o	o	o	o	o	o
h) Bili srećni?	o	o	o	o	o	o
i) Osećali umorno?	o	o	o	o	o	o

10. Tokom **poslednje četiri nedelje**, koliko su vremena Vaše **fizičko zdravlje ili emocionalni problemi** uticali na Vaše društvene aktivnosti (kao posete prijatelja, rođaka, itd.)?

Sve vreme **Većinu vremena** **Neko vreme** **Malo vremena** **Nimalo vremena**

11. Koliko je svaka od sledećih tvrdnji za Vas **TAČNA** ili **NETAČNA**?

	Sasvim tačna	Ugalvnom tačna	Ne znam	Uglavnom netačna	Potpuno netačna
a) Izgleda da se razboljevam nešto lakše od drugih ljudi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Ja sam zdrav kao bilo ko koga poznajem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Očekujem da se moje zdravlje pogorša	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Moje zdravlje je odlično	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

HVALA ZA POPUNJAVANJE OVOG UPITNIKA!

BIOGRAFIJA

Dr Milena Pandrc je rođena 30.01.1982. u Kraljevu. Danas živi i radi u Beogradu. Završila je jezičku gimnaziju u Kraljevu. Medicinski fakultet u Beogradu, upisala skolske 2001/2002., završila u roku sa prosečnom ocenom 9,26, čime je stekla zvanje doktora medicine. Nakon položenog državnog ispita, upisala je specijalizaciju iz oblasti interne medicine (završila 2016.) a zatim i subspecijalizaciju (završila 2019.) čime je stekla zvanje subspecijaliste kardiologije. Od 2017. godine zaposlena u Klinici za kardiologiju i urgentnu internu medicinu Vojnomedicinske akademije, na mestu lekara subspecijaliste.

Volonter na Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog Centra Srbije od 2003. godine pod mentorstvom doc. dr Vesne Dimitrijević-Srecković na poslovima kliničkog lekara i saradnika u Jedinici za prevenciju i ishranu, učestvovala je u naučnoistraživačkom radu pod mentorstvom prof. dr Predraga Djordjevića.

Volonter u Centru za endokrinu hirurgiju, Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog Centra Srbije od 2006. godine pod mentorstvom Ass. dr Vladana Živaljevića na poslovima kliničkog lekara, učestvovala je i u naučnoistraživačkom radu.

Stručni savetnik u Savetovalištu za dijabetes, Vojnomedicinskog centra Slavija, Vojnomedicinske akademije.

Stručni saradnik na projektu "Secerna bolest u Evropi-prevencija korišćenjem načina života, fizičke aktivnosti i intervencije ishranom", koordinator projekta prof. Jaakko Toumilehto, Institut javnog zdravlja, univerzitet u Helsinkiju, Finska.

Stručni saradnik na projektu ministarstva nauke "Kvalitet života u hroničnim neurološkim oboljenjima: sveobuhvatna procena efekta bolesti" pod rukovodstvom prof. dr Tatjane Pekmezović.

Saradnik na projektu Ministarstva odbrane Republike Srbije: Primarna prevencija ishemijske bolesti srca među aktivnim vojnim licima i vojnim službenicima vojske Republike Srbije, MFVMA/5/17-19.

Autor brojnih naučnih radova u domaćim i međunarodnim časopisima iz oblasti kardiologije, endokrinologije, gastroenterologije.

Dobitnik republičke studentske stipendije 2002/2003. kao i stipendije ministarstva nauke za doktorske studije, 2008/2009.

Govori engleski i nemački jezik, služi se ruskim i francuskim jezikom.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Milena Pandrc

Број индекса EN-03/11

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

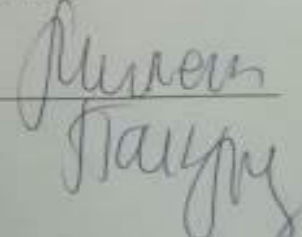
EFEKTI RANE SUPSTITUCIJE SUPKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA NA KVALITET ŽIVOTA, BIOHUMORALNE PARAMETRE, SRČANU I VASKULARNU FUNKCIJU

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кришио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 23.06.2020

Milena Pandrc



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Milena Pandrc

Број индекса EN-03/11

Студијски програм Doktorske studije; oblast endokrinologija

Наслов рада EFEKTI RANE SUPSTITUCIJE SUPKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA NA KVALITET ŽIVOTA, BIOHUMORALNE PARAMETRE, SRČANU I VASKULARNU FUNKCIJU

Ментор prof dr Jasmina Ćirić

Коментор: prof dr Andjelka Ristić

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

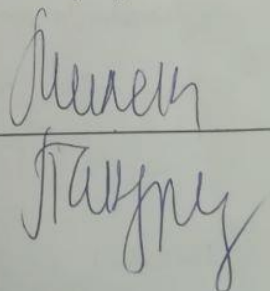
Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 23.06. 2020. _____

Milena Pandrc



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

EFEKTI RANE SUPSTITUCIJE SUPKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA NA KVALITET ŽIVOTA, BIONUMORALNE PARAMETRE, SRČANU I VASKULARNU FUNKCIJU
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, 23.06. 2020.

Потпис аутора

