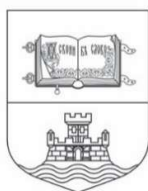


UNIVERZITET U BEOGRADU



MEDICINSKI FAKULTET

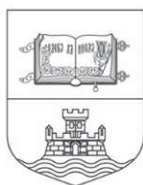
Mirjana D. Stojković

**UTICAJ SUBKLINIČKE HIPOTIREOZE NA
FUNKCIJU ENDOTELA,
KORONARNU MIKROCIRKULACIJU I
POJAVU RANIH ATEROSKLEROTSKIH
PROMENA NA KAROTIDNIM
ARTERIJAMA**

Doktorska disertacija

Beograd 2022.

UNIVERSITY OF BELGRADE



FACULTY OF MEDICINE

Mirjana D. Stojković

**INFLUENCE OF SUBCLINICAL
HYPOTHYROIDISM ON ENDOTHEL
FUNCTION, CORONARY
MICROCIRCULATION AND THE
APPEARANCE OF EARLY
ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN THE
CAROTID ARTERIES**

Doctoral disertation

Belgrade 2022.

MENTOR:

Prof. dr sci. med. Miloš Žarković, specijalista interne medicine – endokrinolog
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS
redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr sci. med. Branko Beleslin, specijalista interne medicine – kardiolog
Klinika za kardiologiju, UKCS
redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr sci. med. Jasmina Ćirić, specijalista interne medicine-endokrinolog,
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS
redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr sci. med. Vojislav Giga, specijalista interne medicine-kardiolog,
Klinika za kardiologiju, UKCS
docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr sci. med. Zoran Hajduković, specijalista interne medicine-endokrinolog
Klinika za endokrinologiju VMA
profesor na Medicinskom fakultetu VMA

Uticaj subkliničke hipotireoze na funkciju endotela, koronarnu mikrocirkulaciju i pojavu ranih aterosklerotskih promena na karotidnim arterijama

Sažetak

Uvod: Iako je poznato da tiroidni hormoni imaju značajan efekat na kardiovaskularni sistem, uticaj blage tiroidne disfunkcije u pravcu subkliničke hipotireoze na funkcionalne kardiovaskularne promene i dalje je otvoreno pitanje. Ispitali smo povezanost promene u tiroidnoj funkciji u pravcu subkliničke hipotireoze sa mikrovaskularnom disfunkcijom i ranim aterosklerotskim promenama na krvnim sudovima.

Metodologija: istraživanje je uključilo je 78 ispitanika sa subkliničkom hipotireozom i 55 ispitanika sa urednom tiroidnom funkcijom. Određeni su tiroidni hormonski status, antropometrijski i metabolički parametri. Merene su i izračunate protokom posredovana dilatacija (PPD), debljina intima-medija kompleksa (IMK) i koronarna rezerva protoka (KRP).

Rezultati: vrednosti PPD, debljina IMK i KRP se nisu značajno razlikovale među grupama i nije bilo povezanosti PPD, debljine IMK i KRP sa tiroidnim hormonskim statusom. Kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, ali ne i kod eutiroidnih osoba nađena je značajna povezanost debljine IMK sa indeksom telesne mase, vrednostima glikemije, HOMA IR i fT4 i značajna povezanost KRP sa odnosom struka i kukova, hipertenzijom, pušenjem, markerima glikoregulacije, holesterolom, LDL-holesterolom i trigliceridima.

Zaključak: Zaključili smo da postoji različit uticaj klasičnih kardiovaskularnih faktora rizika na debljinu IMK i KRP kod osoba sa subkliničkom hipotireozom u poređenju sa eutiroidnim osobama i da se ove dve grupe različito ponašaju u istim okolnostima, pod istim faktorima rizika. Osnova za ovu razliku bi mogla biti izmenjen „set point“ hipotalamo-hipofizno-tiroidne osovine koji menja osetljivost mikrovaskulature kod osoba sa subkliničkom hipotireozom na poznate faktore rizika u pravcu koji je proaterogen i čini ih podložnijim za hroničnu inflamaciju niskog stepena.

Ključne reči: subklinička hipotireoza, protokom posredovana dilatacija, koronarna rezerva protoka, debljina intima-medije

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: interna medicina-endokrinologija

UKD br:

Influence of subclinical hypothyroidism on endothel function, coronary microcirculation and the appearance of early atherosclerotic changes in the carotid arteries

Abstract

Background: Although thyroid hormones have significant effect on cardiovascular system, the impact of subtle thyroid dysfunction such as subclinical hypothyroidism remains to be determined. We investigated possible association of microvascular dysfunction and early atherosclerotic changes with subclinical hypothyroidism.

Methods: 78 subjects with subclinical hypothyroidism and 55 control subjects with normal serum thyroid hormonal status were included in the study. TSH, free thyroxine, free triiodothyronine, glucose, insulin, HbA1c, cholesterol, triglyceride and C-reactive protein were measured. Flow mediated dilatation (FMD), intima-media thickness (IMT) and coronary flow reserve were measured and calculated.

Results: FMD, IMT and CFR were not significantly different between the two groups. and there was no association of FMD, IMT and CFR with thyroid hormonal status. In subjects with subclinical hypothyroidism, but not in euthyroid subjects, a significant association between IMT and body mass index, glycemia, HOMA IR and fT4 and a significant association between CFR and waist-hip ratio, hypertension, smoking, markers of glycoregulation, cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides was found.

Conclusion: We concluded that there is a different impact of cardiovascular risk factors on IMT and CFR in subjects with subclinical hypothyroidism compared with euthyroid subjects and that these two groups behave differently in the same circumstances, under the same risk factors. The basis for this difference could be a modified "set point" of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, which changes the sensitivity of the microvasculature in people with subclinical hypothyroidism to known risk factors in the direction that is proatherogenic and makes them more susceptible to low-grade chronic inflammation.

Key words: subclinical hypothyroidism, flow mediated dilatation, coronary flow reserve, intima-media thickness.

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Internal medicine – endocrinology

Sadržaj

1	Uvod	1
1.1	Štitasta žlezda	1
1.1.1	Sinteza tiroidnih hormona	2
1.1.2	Metabolizam tiroidnih hormona – dejodinacija	3
1.1.3	Hipotalamo-hipofizno tiroidna osovina	6
1.2	Subklinička hipotireoza	7
1.2.1	Prevalenca subkliničke hipotireoze	8
1.2.2	Diferencijalna dijagnoza povišenih vrednosti TSH	8
1.2.3	Klasifikacija subkliničke hipotireoze	9
1.3	Subklinička hipotireoza i kardiovaskularni sistem	10
1.3.1	Subklinička hipotireoza i markeri kardiovaskularnog rizika	11
1.3.2	Alatke za procenu kardiovaskularnog rizika	16
2	Ciljevi istraživanja	18
3	Materijal i metode	19
3.1	Tip studije, mesto i vreme istraživanja	19
3.2	Ispitanici	19
3.3	Prikupljanje podataka	19
3.3.1	Upitnik	20
3.3.2	Antropometrijska merenja	20
3.3.3	Laboratorijska ispitivanja	20
3.3.4	Ultrazvučna ispitivanja	21
3.3.5	Statistička analiza	22
4	Rezultati	23
4.1	Deskripcija ispitivane populacije	23
4.1.1	Starost ispitanika	24
4.1.2	Polna struktura ispitanika	24
4.1.3	Tiroidni hormonski status i tiroid – specifična At	25
4.1.4	Antropometrijske karakteristike ispitanika	30
4.1.5	Hipertenzija	31
4.1.6	Navike u pušenju	33
4.1.7	Glikemijska homeostaza	34
4.1.8	Karakteristike lipidograma i CRP	36

4.2	Podela SHT na podgrupe.....	38
4.3	Ispitivanje povezanosti funkcionalnih kardiovaskularnih promena i promena u trioidnom hormonskom statusu.....	40
4.3.1	Ispitivanje protokom posredovane vazodilatacije.....	40
4.3.2	Ispitivanje debljine intima-medija kompleksa.....	44
4.3.3	Ispitivanje koronarne rezerve protoka	50
5	Diskusija	58
6	Zaključci.....	69
7	Literatura	70

1 Uvod

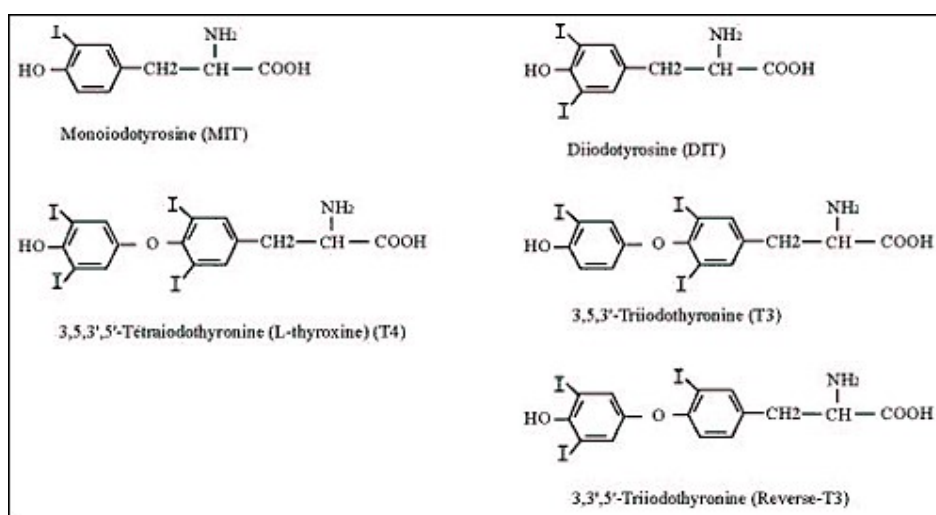
1.1 Štitasta žlezda

Štitasta žlezda je jedna od najvećih žlezda u ljudskom organizmu. Ona sintetisuje i luči tiroidne hormone koji su neophodni za normalan rast i razvoj organizma kao i za odvijanje svih metaboličkih procesa u ćelijama tokom života. Aktivnost štitaste žlezde je dominantno pod kontrolom hipofize, odnosno tiroid-stimulišućeg hormona (TSH) tako da je i regulacija funkcije štitaste žlezde kod zdravih osoba u velikoj meri određena faktorima koji regulišu sintezu i sekreciju TSH. Glavni uticaj na sintezu i sekreciju TSH vrše sami tiroidni hormoni, tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) negativnom povratnom spregom i tirotropin-oslobađajući hormon (thyrotropin-releasing hormone - TRH) pozitivnom povratnom spregom. Hipotalamusni TRH reguliše sintezu, sekreciju i biološku aktivnost hipofiznog TSH koji dalje stimuliše sve korake u bio sintezi i sekreciji tiroidnih hormona. Sa druge strane tiroidni hormoni (T3 i T4) kontrolišu sekreciju i TRH i TSH negativnom povratnom spregom, održavajući na taj način fiziološke vrednosti hormona tiroidne osovine. Posledica dinamične interakcije ova dva dominantna uticaja na sekreciju TSH je izuzetno stabilna jutarnja cirkulišuća koncentracija TSH i tiroidnih hormona, toliko stabilna sa se veruje da vrednost TSH izvan normalnih, kod većine pacijenata ukazuje na prisustvo poremećaja u funkciji štitaste žlezde (1,2). Hipotalamo-hipofizno-tiroidna (HHT) osovina kod svakog pojedinca ima svoj fiziološki „set point” koji je uglavnom određen genetskim faktorima, na kom ona optimalno funkcioniše. Radovi pokazuju da je nivo TSH kod pojedinca genetski determinisan, i da je uticaj nasleđa na „set point“ HHT osovine oko 65% (3). To znači da su intraindividualne razlike u hormonima HHT osovine male, čime je obezbeđena stabilnost cirkulišućih vrednosti tiroidnih hormona (4). Neka klinička stanja mogu da utiču na normalnu regulaciju HHT osovine kao što su uzimanje nekih lekova, hronične bolesti, gladovanje, hladnoća.

Glavnu ulogu u regulaciji dostupnosti biološki aktivnog molekula T3 (3,5,3'-trijodtironin) ima grupa selenoproteina poznatih kao dejodinaze. Ovi enzimi kontrolišu dejstvo tiroidnih hormona aktivacijom ili inaktivacijom tiroksina koji se sekretuje iz štitaste žlezde. Tiroksin je glavni sekretorni produkt štitaste žlezde i prekursori molekul koji se konvertuje u trijodtironin. Njegova stopa produkcije je oko 10 puta veća od stope produkcije T3 i upravo je konverzija prohormona T4 u T3 glavni korak koji ograničava i reguliše dejstvo tiroidnih hormona. Ovakav mehanizam regulacije tiroidnih hormona obezbeđuje dostupnost T3 u tkivima u količini u kojoj je u tom trenutku potreban. Trijodtironin je glavni molekul koji se vezuje za nuklearni tiroidni hormonski receptor i posreduje u aktivaciji ili represiji gena čija je transkripcija zavisna od tiroidnih hormona (5).

1.1.1 Sinteza tiroidnih hormona

Štitasta žlezda sadrži dva hormona, tiroksin (tetrajodotironin, T4) trijodtironin (T3). Jod je nezamenljiva komponenta tiroidnih hormona i čini 65% težine T4 i 58% težine T3. Da bi zadovoljila potražnju za adekvatnom količinom hormona, u štitastoj žlezdi postoji mehanizam za koncentrisanje joda iz cirkulacije koji se koristi u produkciji hormona. Proizvedeni hormoni se zatim skladište i ispuštaju u cirkulaciju po potrebi. Jod unet hranom se apsorbuje kroz tanko crevo i transportuje do štitaste žlezde, gde se koncentriše, oksiduje, a zatim ugrađuje u tiroglobulin (Tg) da bi formirao monojodtirozin (MIT) i dijodtirozin (DIT), a kasnije i T4 i T3 (slika 1.). Nakon skladištenja u folikulima štitaste žlezde, Tg se podvrgava proteolizi i oslobođeni hormoni se luče u cirkulaciju, gde ih specifični vezujući proteini nose do ciljnih tkiva.



Slika 1. Strukturna formula tiroidnih hormona i prekusornih jedinjenja
Preuzeto sa thyroidmanager.org: Chapter 2: Thyroid hormone synthesis and secretion.

Optimalna količina joda je neophodna za urednu tiroidnu funkciju. Poremećaji izazvani deficitom joda uključuju strumu, hipotireozu, mentalnu retardaciju, reproduktivne poremećaje (6,7). Sa druge strane, tolerancija joda je prilično varijabilna. Većina ljudi može biti izložena visokim koncentracijama joda bez pojave problema (8).

Izuzeci su postojeći nedostatak joda, autoimunska bolest štitaste žlezde i papilarni karcinom. U područjima u kojima je nedavni nedostatak joda brzo korigovan, hipertireoza indukovana jodom je očekivani događaj (9). Čini se da je unos joda uzročno povezan sa autoimunskom bolešću štitaste žlezde. Epidemiološke studije su pokazale da je incidenca autoimunske bolesti štitaste žlezde često raste sa povećanim unosom joda ishranom (10). Količina joda u ishrani takođe utiče na tip i učestalost karcinoma štitaste žlezde. U eksperimentalnom radu sa pacovima i miševima, nedostatak joda je povezan sa pojavom i papilarnog i folikularnog karcinoma. U područjima koja su korigovala prethodno utvrđeni nedostatak joda, učestalost papilarnog karcinoma štitne žlezde se povećala, dok se učestalost folikularnog karcinoma smanjila (10). Preporučena količina dnevnog unosa joda je 150 mcg/dan za odrasle, 200 mcg/dan za trudnice ili dojilje, dok su za decu preporučene manje količine (11).

Nakon koncentrisanja jodida u štitastoj žlezdi, tiroksin peroksidaza (TPO) vrši njegovu oksidaciju u prisustvu H₂O₂. Ovako oksidovan, jod se vezuje za tirozinske ostatke u tiroglobulinu formirajući MIT i DIT. Tiroglobulin je najvažniji protein u štitastoj žlezdi jer obezbeđuje matriks za biosintezu tiroidnih hormona. On je i najzastupljeniji protein u štitastoj žlezdi i unutar lumena folikula može da dostigne koncentraciju 200-300 g/L. Njegova glavna funkcija je da obezbedi polipeptidnu osnovu za sintezu i skladištenje tiroidnih hormona. Takođe predstavlja i depo za skladištenje i preuzimanje joda, onda kada je spoljašnja dostupnost joda oskudna ili neujednačena. Kada su jodotironini formirani u tiroglobulinu, poslednji korak u sintezi tiroidnih hormona je spajanje dva susedna jodotironina da bi se formirali T₄ i T₃. Dva DIT formiraju T₄, jedan MIT i jedan DIT formiraju T₃. Tipični molekul tiroglobulina koji sadrži 0,5% joda (uobičajena količina za jod-suficitne osobe) ima 5 ostataka MIT, 5 DIT, 2,5 T₄ i 0,7 T₃. Više joda povećava odnose DIT/MIT i T₄/T₃, dok ih nedostatak joda smanjuje. Obzirom da je tiroglobulin prekursor hormona, tiroidni hormoni iz njega moraju biti oslobođeni i isporučeni u cirkulaciju. Način na koji folikul štitaste žlezde proizvodi slobodne hormone iz uskladištenih hormona u molekulima tiroglobulina poznat je već duže vreme. Molekule tiroglobulina najpre preuzimaju polarizovani tirociti, a zatim se prenose u lizozomske odeljke u kojima dolazi do proteolitičkog cepanja čime se oslobađaju T₄ i T₃ iz njihovih peptidnih veza (12–14).

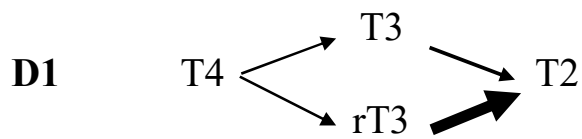
TSH utiče na gotovo svaki korak u sintezi i sekreciji tiroidnih hormona. On stimuliše ekspresiju natrijum-jodidnih simportera (neophodnih za ulazak joda u tirocit), TPO, tiroglobulina i stvaranje H₂O₂, više povećava formiranje T₃ u odnosu na T₄, menja prioritet jodiranja i promovise brzu internalizaciju tiroglobulina od strane tirocita. Svi ovi koraci su međusobno povezani i imaju neto efekat u vidu povećanja količine joda koja je dostupna ćelijama i stvaranja i oslobađanja veće količine hormona štitaste žlezde u njihovom efikasnijem odnosu (veći T₃/T₄ odnos).

1.1.2 Metabolizam tiroidnih hormona – dejodinacija

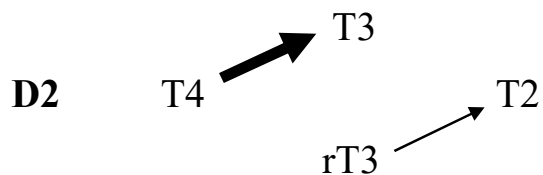
Kod zdravih osoba sa adekvatnim unosom joda, štitasta žlezda proizvodi pretežno prohormon T₄ i malu količinu bioaktivnog tiroidnog hormona T₃. Otprilike 80% T₃ nastaje deiodinacijom spoljašnjeg prstena (DSP) T₄ u perifernim tkivima. U normalnim uslovima, smatra se da se oko 1/3 dnevno proizvedenog T₄ (~130 nmol) kod zdravih osoba pretvara u T₃, što odgovara oko 40 nmol (80%) procenjene ukupne dnevne proizvodnje T₃ od 50 nmol (15–17).

Pored dejodinacije spoljašnjeg prstena kojim se T₄ konvertuje u T₃, T₄ se konvertuje dejodinacijom unutrašnjeg prstena (DUP) u metabolit rT₃ (reverzni T₃), koji čini oko 40% metabolizma T₄, dok je tiroidna sekrecija rT₃ zanemarljiva. T₃ i rT₃ podležu daljoj dejodinaciji, pretežno do zajedničkog metabolita 3,3'-dijodotironina (3,3'-T₂), koji se generiše dejodinacijom unutrašnjeg prstena T₃ i dejodinacijom spoljašnjeg prstena rT₃. Dakle, DSP je aktivirajući put kojim se prohormon T₄ pretvara u aktivni T₃, dok je DUP inaktivirajući put kojim se T₄ i T₃ pretvaraju u metabolite rT₃ i 3,3'-T₂.

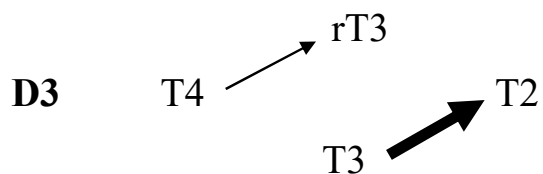
Do sada je identifikovano tri tipa jodotironin dejodinaze (slika 2a, 2b, 2c): tip 1 (D1), tip 2 (D2) i tip 3 (D3), sa različitim tkivnim distribucijama, katalitičkim specifičnostima, fiziološkim funkcijama i regulacijama (tabela 1). Dok su se početne studije fokusirale na ulogu dejodinaza u održavanju normalnih serumskih koncentracija T₃, danas se zna da ovi enzimi mogu u različitim razvojnim i kliničkim uslovima lokalno da modifikuju bioaktivnost tiroidnih hormona nezavisno od njihove koncentracije u serumu, što se naročito odnosi na D2 i D3 (15–17). Najvažnija karakteristika sve tri jodotironin dejodinaze je to što su one selenoproteini, odnosno sadrže ostatak selenocisteina (Sec) u centru aminokiselinske sekvence (18).



slika 2a. Jodotironin dejodinaza tip 1



slika 2b. Jodotironin dejodinaza tip2



slika 2c. Jodotironin dejodinaza tip

Sve tri dejodinaze su integralni membranski proteini, ali se eksprimiraju na različitim ćelijskim nivoima. D1 se nalazi u plazmatskoj membrani, D2 u endoplazmatskom retikulumu, ali oba imaju svoje aktivne centre u citosolu, čime im je omogućeno i intracelularno dejstvo. Najverovatnija lokacija D3 je takođe plazmatska membrana, ali se smatra da je ima i u endozomima što joj omogućava delovanje i na ekstracelularnom i na intracelularnom T3 (15,16,19)

Tabela 1.1 – Karakteristike jodotironin dejodinaza

	Tkivo	supstrat	funkcija	hipotireoza	hipertireoza
D1	Jetra, bubreg, štitasta žlezda	rT3 >> T4 ≈ T3	T3 produkcija u plazmi	↓	↑
D2	Mozak, hipofiza, štitasta žlezda, kost, skeletni mišići, retina, kohlea	T4 > T3	Lokalna T3 produkcija	↑	↓
D3	Mozak, placenta, fetalno tkivo	T3 > T4	T3 degradacija	↓	↑

D1 je verovatno najveći izvor plazmatskog T3 kod ljudi i prva dejodinaza koja je klonirana i intenzivno ispitivana (15). Inhibicija aktivnosti D1 u jetri i bubrezima se obično javlja u gladovanju ili u bolestima, a smanjenje njene funkcije nastaje smanjenim preuzimanjem kofaktora i T4 ili poremećajem u transkripciji D1 zbog redukovane koncentracije T3 čime se dodatno doprinosi smanjenju T3 kod kritično obolelih pacijenata (20). Ovo stanje je poznato pod nazivom “Sindrom niskog T3”. Interesantno je da, uprkos činjenici da je aktivnost D1 visoko ekspimirana u jetri, bubrezima i štitastoj žlezdi, većina T3 vezanog za nuklearni receptor u ovim tkivima potiče iz plazmatskog T3, za razliku od hipofize i moždanog korteksa u kojima većina T3 vezanog za receptore potiče od D2- posredovane konverzije T4 u T3 (15,20). D2 je dejodinaza koja vrši isključivo dejodinaciju spoljašnjeg prstena čime katalizuje konverziju T4 u T3 i rT3 u 3,3'-T2. Njegova najbitnija uloga je u mozgu gde produkuje preko 75% nuklearnog T3.

Jodotironin dejodinaza tip 3 (D3) je treći enzim koji je uključen u reduktivnu dejodinaciju tiroidnih hormona. On je fiziološki inaktivator tiroidnih hormona, katalizujući dejodinaciju u unutrašnjem prstenu, čime katalizuje konverziju T3 u 3,3'-T2, i konverziju T4 u rT3 koja su oba biološki neaktivna. Za vreme embriogeneze D3 ima ključnu ulogu u tiroidnoj hormonskoj homeostazi jer prekomerno ili prevremeno izlaganje embriona nivoima tiroidnih hormona odraslih može biti štetno i može dovesti do malformacija, poremećaja u rastu, mentalne retardacije pa čak i smrti. D3 se ekspimirira u više fetalnih struktura, ali su endometrijum materice i placenta jedina normalna tkiva za koja se zna da visoko ekspimiraju aktivnost D3 kod oraslih. D3 je takođe nađen u vaskularnim anomalijama, u tumorima ljudskog mozga i u nekim malignim ćelijskim linijama (21). Fiziološki sistemi u kojima dejodinaze imaju presudnu ulogu prikazani su u tabeli 2.

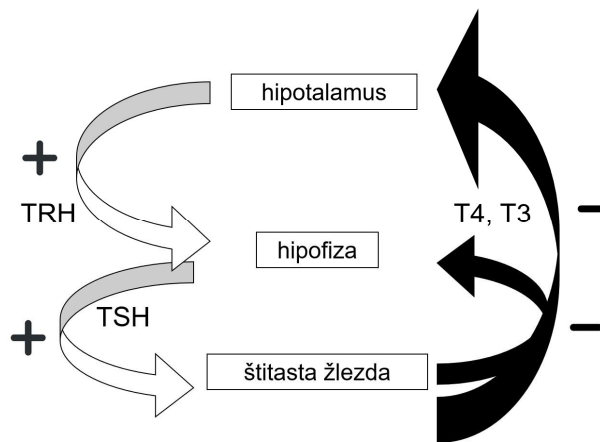
Tabela 1. 2. Fiziološki sistemi u kojima dejodinaze imaju presudnu ulogu

Fiziološki sistemi	Dejodinaze
Aktivacija tiroidnih hormona	D1 i D2
Regulacija HHT osovine	D1, D2, D3
Razvoj i diferencijacija tkiva	D1, D2, D3
Reparacija tkiva	D2 i D3
Maternalno/fetalna integracija	D2 i D3
Termogeneza	D2

1.1.3 Hipotalamo-hipofizno tiroidna osovina

Štitasta žlezda ne funkcioniše kao samostalan organ, već je sastavni deo hipotalamo-hipofizno tiroidne osovine (slika 3). Kompleksnost HHT osovine ogleda se i u činjenici da tiroidni hormoni, kao njen krajnji produkt imaju dvostruku ulogu u homeostatskoj regulaciji, delujući sa jedne strane kao kontrolni, a sa druge kao kontrolisani element.

Hipotalamusni TRH je neophodan za regulaciju energetskog metabolizma, primarno jer predstavlja glavnog stimulatora sinteze TSH. TRH se produkuje u nekoliko područja u mozgu, ali neuroni locirani u dorzomedijalnom delu paraventrikularnog jedra hipotalamusa imaju ključnu ulogu u regulaciji HHT osovine (22). Ovi neuroni oslobađaju TRH u hipofiznu portnu cirkulaciju kojom on dolazi do hipofize. Nizak nivo tiroidnih hormona u cirkulaciji (tačnije nizak nivo trijodtironina) dovodi do povećane ekspresije gena za sintezu TRH (23,24). Efekat tiroidnih hormona na hipotalamus je uglavnom posredovan dejstvom trijodtironina (T3) koji nastaje lokalno od cirkulišućeg tiroksina (T4) u prisustvu dejodinaze tip 2. TRH je neophodan za sintezu i sekreciju TSH bilo u prisustvu ili odsustvu tiroidnih hormona. Osobe sa oštećenjem dela hipotalamusa odgovornog za sintezu TRH razvijaju hipotireozu bez obzira na očuvanu hipofizu i štitastu žlezdu (25).



Slika 3. Hipotalamo-hipofizno-tiroidna osovina

Glavna regulacija funkcionisanja HHT osovine dešava se na nivou hipofize gde je produkcija TSH pod inhibitornim uticajem tiroidnih hormona i stimulatornim uticajem TRH. I T3 i T4 regulišu sintezu i oslobađanje TSH direktno, na nivou hipofize i indirektno preko njihovih efekata na TRH. Na osnovu analiza izvora nuklearnog T3 u hipofizi pacova, može se pretpostaviti se oko pola supresije oslobađanja TSH kod eutiroidnih osoba dešava pod dejstvom T3 koji je porekla plazme, a da se preostala polovina supresije dešava pod dejstvom T3 dobijenim konverzijom T4 u T3 u samoj hipofizi. (20). Tiroidni hormoni inhibišu efekte TRH na TSH sintezu ne ometajući vezivanje TRH za njegov receptor, već svoj negativni efekat na sintezu i sekreciju TSH ostvaruju na transkripcionom i post transkripcionom nivou (26).

Posledice ovih dominantnih uticaja na TSH sekreciju (pozitivan efekat TRH i negativan efekat tiroidnih hormona) dovode do izuzetno stabilnih jutarnjih koncentracija u cirkulaciji i, posledično, do veoma malih alteracija cirkulišućih vrednosti tiroidnih hormona kako iz dana u dan tako i iz godine u godinu.

Ova regulacija je toliko precizna da se smatra da su vrednosti TSH van referentnog opsega kod većine osoba znak prisustva poremećaja tiroidne funkcije (1). Ipak, obzirom na kompleksnost tiroidne osovine i njene adaptivne mehanizme koji mogu tranzitorno dovesti do izmene u tiroidnom hormonskom statusu kao i na veliki broj dodatnih faktora koji na različite načine mogu uticati na nju, postavljanje granice između “zdrave” i “bolesne” tiroidne osovine predstavlja i dalje veliki izazov. Hipotalamo-hipofizno tiroidna osovina je veoma precizno balansiran homeostatski sistem sa negativnim povratnim uticajem tiroidnih hormona na hipofizu i sa inverznim log-linearnim odnosom između njih (27–29).

Odnos između cirkulišućeg TSH i tiroidnih hormona predstavlja centralni momenat u tiroidnoj patologiji i laboratorijskoj dijagnostici tiroidnih bolesti. Njihov logaritamski odnos govori da male promene u cirkulišućim vrednostima tiroidnih hormona mogu uzrokovati velike promene u vrednostima TSH, što ukazuje na veliku senzitivnost HHT osovine (28).

Korisnost merenja TSH je prepoznata kao veoma značajna informacija za stanje tiroidne osovine i njegova upotreba je sa razvojem imunometrijskih metoda koje omogućavaju veoma preciznu kvantifikaciju TSH u serumu, danas postala rutinska, iako kriterijumi za definisanje „normalnog opsega“ i dalje ostaju predmet kontroverze. Hipofizni TSH se ne sme olako smatrati senzitivnim odrazom u ogledalu funkcije štitaste žlezde zbog toga što negativna korelacija između TSH i fT4 (free T4-slobodan T4) nije fiksni odnos, već uglavnom fleksibilan, često narušen uobičajenim stanjima (30–35). Treba naglasiti i da adekvatnost vrednosti TSH nije isto što i referentni interval TSH. Referentni interval TSH predstavlja interval u kom se kreću vrednosti TSH za 95% zdrave populacije (36). Vrednost TSH izvan referentnog intervala ne znači neminovno da je ta vrednost neadekvatna za pojedinca.

Za razliku od mnogih drugih laboratorijskih parametara, vrednosti TSH pokazuju visok stepen individualnosti koji odgovara jedinstvenom “set pointu” tiroidne osovine pojedinca. Sa druge strane interindividualne varijacije u TSH mogu biti takve da ista vrednost TSH može biti „normalna“ za jednog pojedinca, a patološka za drugog (37). Svaka individua ima svoj “set point” tiroidne osovine sa svojim međusobnim odnosom fT4 i TSH i sopstvenim varijacijama u njihovim vrednostima, a promene nivoa TSH održavaju tiroidne hormone stabilnim. Dobijanje ili gubitak težine, promene u sastavu tela i starenje takođe mogu dati značajne promene u hipotalamo-hipofizno-tiroidnoj osovini, često menjajući režim kontrole sa negativne povratne sprege na adaptivni režim koji se sastoji u praćenju vrednosti fT4 (30,31).

1.2 Subklinička hipotireoza

Hipotiroidizam je stanje koje se razvija postepeno, počevši od subkliničke hipotireoze (SHT), biohemijske abnormalnosti bez simptoma i znakova nedostatka hormona štitne žlezde. Subklinička hipotireoza se definiše kao blago povišen TSH u prisustvu normalnih nivoa slobodnog tiroksina (fT4) i slobodnog trijodtironina (fT3) i laboratorijski je zasnovano, bez kliničkih simptoma manifestne bolesti (38,39). Uzrokuju je isti poremećaji štitaste žlezde kao i oni koji izazivaju klinički manifestnu hipotireozu. Postoji nekoliko faktora rizika za razvoj subkliničke hipotireoze. U prvom redu, unos joda koji je obrnuto povezan sa funkcijom štitne žlezde, prekomerni unos joda predstavlja faktor

rizika za razvoj hipotireoze. Auto antitela na štitastu žlezdu, pušački status i etnička pripadnost su takođe faktori rizika za subkliničku hipotireozu. Najčešći uzrok subkliničke hipotireoze je hronični autoimunski tiroiditis (Hašimoto tiroiditis), koji je obično povezan sa povećanim titrom antitireoidnih antitela (antitela na tiroksin-peroksidazu- TPOAt i antitireoglobulinska antitela- TgAt).

1.2.1 Prevalenca subkliničke hipotireoze

Mogući značaj subkliničke hipotireoze leži u njenoj visokoj prevalenciji. Prevalenca SHT varira u zavisnosti od starosti, pola, regiona, populacije kao i od metode TSH merenja. U velikim populacionim studijama u različitim zemljama ona se kreće 3-12%. Whickham studija u severoistočnoj Engleskoj pokazuje prevalenciju SHT od 7.5% kod žena i 2.8% kod muškaraca, sa tendencijom porasta do čak 17.4% u kasnijim godinama, pri čemu TSH nije značajnije varirao sa godinama kod muškaraca, ali je pokazao značajan porast kod žena iznad 45 godina (40,41). Prevalenca subkliničke hipotireoze je viša kod žena (6-10%) nego kod muškaraca (2-4%) i kreće se i do 15-18% kod žena starijih od 60 godina (40-45). Prevalenca je takođe veća u regijama relativno bogatim jodom; 6,1% do 18,0% u poređenju sa 0,9% do 3,8% u oblastima sa nedostatkom joda (46-48), a suplementacija jodom može dovesti do porasta incidence subkliničke hipotireoze (49).

1.2.2 Diferencijalna dijagnoza povišenih vrednosti TSH

Najčešći razlog lako povišenih vrednosti TSH je blago narušena funkcija štitaste žlezde zbog autoimunskog tiroiditisa. Međutim, iako su više vrednosti TSH u serumu karakteristične za primarno oboljenje štitaste žlezde, i druga klinička stanja kao što su zračna terapija vrata, neki lekovi (litijum), hrana, interferencija pri određivanju TSH (heterofilna At u serumu) takođe mogu biti razlog za više vrednosti TSH (50). Porast nivoa TSH se registruje i sa godinama, što najverovatnije predstavlja normalnu posledicu starenja (51). Epidemiološke studije su pokazale porast nivoa TSH u serumu (obično < 8 mIU/L) kod zdravih starijih ljudi bez kliničkih ili biohemijskih dokaza o intrinzičnoj bolesti štitaste žlezde. Uzrok ovog porasta TSH nije poznat, ali je jasno da starije osobe koje imaju blago povišen serumski TSH, u odsustvu bolesti štitaste žlezde, nemaju povećan rizik za morbiditet i mortalitet (52,53). Neke studije sugerišu da su povišeni nivoi TSH u serumu kod ovih osoba povezani sa boljim zdravstvenim stanjem i boljim funkcionalnim sposobnostima (54,55).

Druga stanja koja mogu da imitiraju subkliničku hipotireozu su nelečena adrenalna insuficijencija (56), mutacije receptora za TSH na folikularnim ćelijama štitaste žlezde (57) i ekstremna gojaznost (58,59). Porast TSH u serumu kod gojaznih osoba je reverzibilan sa gubitkom težine (60).

U zavisnosti od imunoeseja koji se koristi za određivanje TSH, nekada on može biti povišen zbog interferencije sa heterofilnim antitelima (najčešće HAMA-human antimouse antibodies) (61). Takođe, u malom procentu pacijenata može se naći i makro TSH (kompleks TSH sa antitirootropnim IgG velike molekulske mase i male biološke aktivnosti), koji kao i makroprolaktin, može biti uzrok višem TSH u oko 1-2% pacijenata (62).

TSH je tranzitorno povišen i nakon subakutnog i postpartusnog tiroiditisa, kao i kod pacijenata sa teškim netiroidnim bolestima.

Treba imati na umu i da je pouzdanost ponovnog određivanja TSH (test-retest) za TSH +/- 40% te nije neuobičajeno da se TSH kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom vrati u normalu (63).

Populacioni referentni opsezi za serumske T4 i T3 su prilično široki zbog velikih interindividualnih razlika u testovima funkcije štitne žlezde kod normalnih ispitanika. Ove razlike su uzrokovane analitičkim i biološkim varijacijama (64). Sa druge strane svaki pojedinac ima jedinstveni "set-point" HHT osovine sa intraindividualnim varijacijama T4 i T3 koje se kreću u uskom rasponu (+/- 25% za T4 i T3 i +/- 50% za TSH) (4).

U svom radu, Ankrah-Tetteh i saradnici su tokom 6 nedelja, u nedeljnim intervalima, određivali vrednosti fT4, fT3 i TSH kod deset zdravih osoba starosti 19-27 godina (4 muškarca i 6 žena) i našli da su intraindividualne varijacije fT3 i fT4 < 5.0%, a TSH 25.1% (65).

Visoka individualnost osovine smanjuje upotrebnu vrednost laboratorijskog referentnog opsega, jer za isti stepen abnormalnosti funkcije štitne žlezde, dijagnoza u znatnoj meri zavisi od inicijalnog položaja pacijentove normalne HHT osovine. Zbog toga populacioni referentni opsezi imaju ograničenu vrednost za tumačenje merenja kod pojedinca, ako su intraindividualne varijacije male, u poređenju sa varijacijama među pojedincima (66). Ovo može dovesti do toga da rezultati testa koji nisu normalni za pojedinca, budu neprimećeni unutar širokog referentnog opsega grupe i obrnuto, ukoliko se "set point" HHT osovine nalazi na rubu referentnog opsega, intra individualna varijacija u vrednostima TSH može dovesti do izlaska TSH iz referentnog opsega.

1.2.3 Klasifikacija subkliničke hipotireoze

Predložena klasifikacija subkliničke hipotireoze je bazirana na vrednosti TSH prema kojoj je subklinička hipotireoza podeljena na prvi stepen ili blagu subkliničku hipotireozu kada su vrednosti blago povišene (TSH < 10 mIU/L) i na drugi stepen kada je TSH značajnije povišen (TSH > 10 mIU/L) (67), ali postoje i studije koje pokazuju da već pri vrednosti TSH 7 mIU/L se javljaju razlike u rizicima (68,69). Čak i u odsustvu simptoma, supstituciona terapija L-tiroksinom se preporučuje mlađim osobama (<65-70 godina) sa serumskim TSH >10 mU/L. Kod mlađih osoba sa blagom SHT (serumski TSH <10 mU/L) i sa simptomima koji bi mogli odgovarati hipotireozi, trebalo bi razmotriti test uvođenje L-tiroksina. Kod ovih pacijenata, odgovor na terapiju bi trebalo proveriti 3-4 meseca nakon normalizacije TSH. Ukoliko nema poboljšanja simptoma, terapiju L-tiroksinom bi trebalo prekinuti. Kod starijih osoba, da bi se postavila dijagnoza SHT, bi bilo dobro da se koriste lokalni referentni opsezi za serumski TSH koji su specifični za uzrast, obzirom da je poznato da TSH raste sa starenjem. Najstarije osobe (>80-85 godina) sa povišenim serumskim TSH ≤10 mU/l treba pažljivo pratiti, generalno izbegavajući uvođenje hormonske supstitucije (70).

1.3 Subklinička hipotireoza i kardiovaskularni sistem

Kardiovaskularni sistem je jedan od glavnih ciljnih sistema tiroidnih hormona, koji mogu u velikoj meri promeniti kardiovaskularnu hemodinamiku. Hormoni štitaste žlezde utiču i na perifernu cirkulaciju i na miokard promenom sistemskog vaskularnog otpora, otkucaja srca, kontraktilnosti miokarda, minutnog volumena, predopterećenja i naknadnog opterećenja, kao i promenom pulsog pritiska (34,71,72).

Klinički manifestna hipotireoza ima mnogobrojne kardiovaskularne manifestacije kao što su smanjena kontraktilnost miokarda, smanjen minutni volumen srca, smanjen volumen krvi, povećan periferni vaskularni otpor, povećana popustljivost kapilara, dispneja. Ove manifestacije dovode do dijastolne hipertenzije, niskog pulsa, kardiomegalije, perikardnog izliva, perifernog edema, EKG promena u vidu niske voltaže, produženih sistolnih vremenskih intervala (bradikardija) sa smetnjama povodljivosti i nespecifičnim ST i T promenama.

Promene u sistemske vaskulaturi uzrokovane su glavnim tiroidnim efektor hormonom- T3, koji dovodi do relaksacije glatkih mišića krvnih sudova, a time do smanjenja arterijskog otpora i smanjenja dijastolnog krvnog pritiska. Kod hipotireoze, sistemski vaskularni otpor je povećan, a kontraktilnost i minutni volumen srca smanjeni (73). Pretpostavlja se da se kod subkliničke hipotireoze javljaju mnoge od ovih kardiovaskularnih promena, ali u manjem stepenu nego kod klinički manifestne hipotireoze.

Ali, pitanje da li je subklinička hipotireoza klinički važna i da li je i kada treba lečiti i dalje ostaje otvoreno. Rezultati velikih prospektivnih kohortnih studija o povezanosti subkliničke hipotireoze i ishoda kardiovaskularnih bolesti nisu jedinstveni (74–78). Jedan broj studija je pokazao da je rizik od kardiovaskularnih bolesti povećan kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (74,78–80). Kod jednog broja osoba sa subkliničkom hipotireozom su takođe opisane i dijastolna disfunkcija leve komore u mirovanju, sistolna disfunkcija pri naporu i poremećena vaskularna relaksacija (71). U poređenju sa eutiroidnim pacijentima, kongestivna srčana insuficijencija se češće javljala među onima sa nivoom TSH $\geq 7,0$ mIU/L u populaciji od 70 do 79 godina, ali povezanost između subkliničke hipotireoze i drugih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta nije pokazana (68,81). U jednoj studiji je čak nađen niži rizik ukupnog mortaliteta (HR, 0,55) kod osoba starijih od 85 godina sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na eutiroidne osobe (52).

U velikoj američkoj kohortnoj studiji koja je uključila 9020 odraslih Amerikanaca koji su prosečno praćeni 7,3 godine pokazano je da i kod osoba sa subkliničkom hipotireozom i kod onih sa visokonormalnim vrednostima serumskog TSH postoji povezanost sa povećanom smrtnošću od svih uzroka (subklinički hipotireoza: HR 1,90; 95% CI; visokonormalni TSH: HR 1,36; 95% IP) u poređenju sa osobama sa srednjenormalnim TSH (82).

Efekat tiroidnih hormona na srčanu funkciju poznat je preko 150 godina, ali je biohemijska osnova delovanja T3 u srcu intenzivno proučavana tek krajem ovog veka. Srčani miociti predstavljaju jednu trećinu ćelija srca, ali zbog svoje veličine, sadrže dve trećine srčanih proteina. Nasuprot tome, srčani fibroblasti predstavljaju dve trećine svih srčanih ćelija, ali su mnogo manji i sadrže samo jednu desetinu broja TSH receptora po ćeliji u poređenju sa srčanim miocitima (83). Srce se uglavnom oslanja na serumski T3, jer u miocitima nema značajne intracelularne aktivnosti dejodinaze, i izgleda da se T3, a ne T4, transportuje u miocit (84).

Promene u srčanoj funkciji izazvane trijodtironinom mogu biti posledica direktnih ili indirektnih efekata T3. Direktni T3 efekti su rezultat delovanja T3 u samom srcu i posredovani su nuklearnim ili ekstranuklearnim mehanizmima. Ekstranuklearni T3 efekti, koji se javljaju nezavisno od vezivanja T3 za svoj nuklearni receptor povećavaju sintezu proteina, utiču prvenstveno na transport aminokiselina, šećera i kalcijuma kroz ćelijsku membranu i to su brzi efekti koji se mogu javiti već nakon nekoliko minuta od povećanja nivoa T3. Nuklearni T3 efekti su sporiji, posredovani

vezivanjem T3 za specifične proteine nuklearnog receptora i javljaju se 30-120 minuta od vezivanja T3 za receptor. Vezivanje T3 za nuklearni receptor dovodi do povećane transkripcije T3-senzitivnih srčanih gena uzrokujući transkripciju pozitivno regulisanih gena kao što su geni za alfa teški miozinski lanac (TML) i kalcijum ATP-azu sarkoplazmatskog retikuluma. Negativno regulisani geni kao što su gen za beta TML i fosfolamban, smanjuju svoju ekspresiju u prisustvu normalnih nivoa tiroidnih hormona u serumu (34,83,85,86). Povećanjem transkripcije gena za alfa TML i smanjenjem transkripcije gena za beta TML, T3 dovodi do povećanja miozina V1 i smanjenja izoenzima miozina V3. Miozin V1, koji se sastoji od dva TML alfa, ima veću aktivnost miozin ATPaze od miozina V3, koji sadrži dva TML beta. Viša ATP-azna aktivnost glave miozina V1 omogućava njeno brže kretanje duž tankog filameta, što rezultira povećanom brzinom kontrakcije. T3 takođe dovodi do povećanja brzine dijastolne relaksacije, što je uzrokovano efikasnijim pumpanjem kalcijum ATP-aze sarkoplazmatskog retikuluma (SR). Ovaj T3 efekat je rezultat T3-indukovanog povećanja nivoa mRNK koja kodira kalcijum ATP-azni protein sarkoplazmatskog retikuluma, što dovodi do povećanog broja pumpnih jedinica kalcijum ATP-aze u SR, što znači da tiroidni hormoni dovode do povećanja potrošnje ATP-a u srcu.

Ekstranuklearni, negenomski T3 posredovani efekti na srčane miocite i sistemske vaskulaturu javljaju se brzo i uključuju promene u različitim membranskim jonskim kanalima za natrijum, kalijum i kalcijum, efekte na polimerizaciju aktina, na adenin nukleotid translokator 1 u mitohondrijskoj membrani i na mnoge intracelularne signalne puteve u srcu i vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama (87,88). Promene intracelularnog nivoa kalcijuma i kalijuma mogu promeniti inotropnost i hronotropnost srca. Ovi negenomski i genomski efekti T3 deluju zajedno u regulaciji srčane funkcije i kardiovaskularne hemodinamike (89).

Hormoni štitaste žlezde utiču na kardiovaskularni sistem i promenom osetljivosti simpatičkog nervnog sistema. Oni pojačavaju transdukciju adrenergičkog signala i stupaju u interakciju sa transkripcionim faktorima zavisnim od cAMP da bi povećali ekspresiju specifičnih gena. Ovi efekti se ostvaruju interakcijom između tiroidnih hormona i α -1 i β -3 adrenergičkih receptora, a ova interakcija najočiglednija je u hladnoćom indukovanoj adaptivnoj termogenezi (90–92).

1.3.1 Subklinička hipotireoza i markeri kardiovaskularnog rizika

Hipotireoza, a prema nekim studijama i subklinička hipotireoza i kardiovaskularne bolesti imaju sličan metabolički profil. Naime, hipertenzija, narušen lipidni status sa povišenim ukupnom i LDL holesterolom i sniženim HDL-om, dijabetes i pušenje su glavni nezavisni faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (93). Klinički manifestna hipotireoza deli sa kardiovaskularnim bolestima ovaj nepovoljan metabolički profil, ali da li i u kojoj meri subklinička hipotireoza dovodi do istih poremećaja i time do povećanog kardiovaskularnog rizika je pitanje koje je još uvek otvoreno.

1.3.1.1 Subklinička hipotireoza i lipidi

Hormoni štitaste žlezde mogu izazvati nekoliko promena u sintezi, metabolizmu i mobilizaciji lipida, uglavnom u ukupnom holesterolu, LDL holesterolu (LDL) i apolipoproteinu B (ApoB), a svi oni značajno doprinose povećanom riziku od koronarne aterijske bolesti (KAB) (94,95).

Tiroidni hormoni indukuju hepaticnu ekspresiju hidroksi-metilglutaril koenzim A (HMG-coA) reduktaze, što dovodi do povećane sinteze holesterola (96). Znači, u klinički manifestnoj hipotireozu sinteza holesterola u jetri je smanjena. Sa druge strane, tiroidni hormoni povećavaju ekspresiju LDL-receptora na površini ćelija, eksprimiranih na fibroblastima, ćelijama jetre i drugim perifernim tkivima. Smanjenje broja LDL receptora dovodi do smanjenog klirensa LDL iz cirkulacije (97). Pored delovanja na ekspresiju HMG-CoA reduktaze, tiroidni hormoni deluju i na druge enzime uključene u metabolizam lipoproteina u prvom redu na na aktivnost hepaticke lipaze (HL) i lipoproteinske lipaze (LPL). Porast u koncentraciji serumskog T3 korelira sa porastom aktivnosti HL i obrnuto i izgleda da su ove promene u aktivnosti HL jedan od glavnih mehanizama za poremećaj metabolizma holesterola kod osoba sa tiroidnom disfunkcijom, dok je uticaj tiroidnih hormona na LPL od značaja uglavnom za poremećaj metabolizma triglicerida (98).

Opservacione studije koje su se bavile koncentracijama lipida u serumu pacijenata sa subkliničkom hipotireozom dale su oprečne rezultate. Mnoge studije su pokazale da osobe sa subkliničkom hipotireozom imaju povećan nivo ukupnog holesterola, kao i LDL (43,68,95,99–101). Sa druge strane, neke studije su pokazale da lipidni profil osoba sa subkliničkom hipotireozom nije značajno promenjen u poređenju sa eutireoidnim osobama (45,102,103).

Pored kvantitativnih razlika, kod subkliničke hipotireoze se mogu javiti i kvalitativne razlike u serumskim lipidima koje mogu igrati ulogu u kardiovaskularnom riziku. U jednoj studiji, nivo oksidovanog LDL-a je bio viši kod osoba sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na eutireoidne kontrole (104). Oksidativne modifikacije LDL-a mogu igrati ulogu u započinjanju ateroskleroze. Takođe, i veličina subčestica lipida može biti promenjena u hipotireozu. Naime, u pacijenata sa kratkotrajnom hipotireozom (nakon tiroidektomije), sa povećanjem koncentracije TSH rasle su koncentracije velikih subčestica LDL-a, ali ne i aterogeniji mali LDL, rasle su male subčestice VLDL, ali ne i velike aterogenije i došlo je do pada malih HDL čestica, dok su velike HDL ostale nepromenjene, odnosno postojao je pomak ka manje aterogenim velikim LDL, malim VLDL i velikim HDL subčesticama kod hipotiroidnih žena (105). Za razliku od ovih rezultata, korejska studija preseka je pokazala da na veličinu LDL čestica nije značajno uticao stepen disfunkcije štitaste žlezde (106).

U prilog činjenici da i pored značajnog broja studija koje su se bavile promenama u lipidnom statusu kod osoba sa subkliničkom hipotireozom i dalje nemamo odgovor da li se ove promene i o u kojoj meri dešavaju, idu i rezultati većine randomizovanih kontrolisanih studija koje ne pokazuju smanjenje vrednosti ukupnog holesterola i LDL-a na supstitucionoj terapiji levotiroksinom (107).

1.3.1.2 Subklinička hipotireoza, glukozna homeostaza i insulinska rezistencija

Tiroidni hormoni imaju ulogu u suptilnom održavanju homeostaze glukoze i u zavisnosti od tkiva i organa mogu delovati i kao insulinski agonisti i insulinski antagonisti. U situacijama nedovoljne ili prekomerne količine tiroidnih hormona, dolazi do narušavanja ovog suptilnog uticaja što za posledicu može imati poremećaj u metabolizmu ugljenih hidrata (108).

T3 direktno utiče na ekspresiju gena koji učestvuju u glukoznoj homeostazi, u jetri i perifernom tkivu (mišići, masno tkivo, fibroblasti). Smatra se da je čak 80% gena hepatickih gena pod kontrolom tiroidnih hormona, od kojih znatan broj ima ulogu u glukoznoj homeostazi. Tiroidni hormoni utiču na ekspresiju gena koji imaju ulogu u različitim metaboličkim i ćelijskim putevima, uključujući

glukoneogenezu, glikogenolizu lipogenezu, lipolizu, transport glukoze, signalne puteve insulina, proliferaciju ćelija i apoptozu (109). Povećavajući aktivnost glukoza-6-fosfataze koja ima ulogu u završnom koraku slikoneogeneze i glikogenolize, T3 i T4 povećavaju produkciju glukoze i dovode do porasta glikemije (110). Sa druge strane, Akt2 je serin/treonin kinaza je enzim koji ima ključnu ulogu u insulinskom signalnom putu; ona stimuliše sintezu glikogena u jetri inaktivacijom glikogen sintetaza kinase 3. Smanjujući ekspresiju Akt2, T3 smanjuje sintezu glikogena čime se objašnjava insulin-antagonističko dejstvo tiroidnih hormona u jetri (109).

Dosadašnje studije su pružile ubedljive dokaze da insulin ima važnu ulogu u normalnom funkcionisanju vaskulature. Ova uloga je posredovana njegovim efektom na endotel krvnih sudova. U normalnim uslovima, insulin stimuliše proizvodnju NO (azot monoksid) čime povoljno utiče na kratkoročnu kontrolu tonusa krvnih sudova i antitrombozu, a dugoročno na inhibiciju rasta i migracije glatkomišićnih ćelija. Iz ovoga se da zaključiti da insulinska rezistencija može imati važne implikacije na vaskularnu patofiziologiju. Njeno negativno dejstvo se, ogleđa bar delimično, u poremećaju vazodilatatornog delovanja insulina. Nedavni dokazi sugerišu da hiperinsulinemija koja prati insulinsku rezistenciju može pogoršati ovu situaciju povećanjem endotelne produkcije i oslobađanja endotelina-1 (111).

Povezanost insulinske rezistencije sa klinički manifestnom hipotireozom je pokazana u više studija kao i poboljšanje insulinske senzitivnosti po uvođenju levoritoksina i normalizaciji tiroidnog hormonskog statusa (112–114), ali je manje podataka dostupno o delovanju insulina u subkliničkoj hipotireozu. Studija Vyakaranama i saradnika je ukazala na povezanost subkliničke hipotireoze sa višim nivoima insulina i insulinskom rezistencijom što pozitivno korelira sa nivoima TSH i negativno sa fT3 i fT4 (115). Takođe je identifikovano da je polimorfizam TSH receptora (TSHR-Asp727Glu) povezan sa relativnom insulinskom rezistencijom, što ukazuje na moguću ulogu TSH signalizacije u patogenezi insulinske rezistencije (116).

Značaj insulinske rezistencije je u njenom negativnom dejstvu na endotelnu funkciju, pri čemu ovaj svoj uticaj može ostvariti indirektno i direktno. Indirektno preko dislipidemije, hronične inflamacije niskog stepena i oksidativnog stresa. Sa druge strane, insulin stimuliše endotelnu proizvodnju NO, ali istovremeno stimuliše i produkciju endotelina-1, koji je snažan vazokonstriktor i koji može da antagonizuje dejstvo NO (117). U insulinskoj rezistenciji produkcija NO je narušena, a hiperinsulinemija kao posledica insulinske rezistencije može dovesti do uvećanja produkcije endotelina 1 čime se narušava prirodna ravnoteža ovih vazoaktivnih supstanci.

Insulinska rezistencija je pokazana u nekim studijama kod osoba sa SHT (114,118,119), dok je u drugim utvrđeno da su nivoi HOMAIR uporedivi sa kontrolnom grupom (120–122). Međutim, u nekim od ovih negativnih studija hiperinsulinemija je nađena kod osoba sa subkliničkom hipotireozom i tumačena kao rani znak oštećenja metabolizma glukoze (120,121).

1.3.1.3 Subklinička hipotireoza i inflamacija niskog stepena

Poznato je da inflamacija niskog stepena ima vodeću ulogu u razvoju i progresiji ateroskleroze, Ateroskleroza je složen inflamatorni proces koji uključuje interakciju između komponenti vaskularnog zida, inflamatornih ćelija i lipoproteina. Ova interakcija dovodi do oslobađanja nekoliko adhezionih molekula i citokina i do povećanja reaktanata akutne faze. C reaktivni protein (CRP) je prvi opisan protein akutne faze i izuzetno je osetljiv sistemski marker upale i oštećenja tkiva (123). Predstavlja jedan od najosetljivijih reaktanata akutne faze (124). Produkuje ga uglavnom jetra pod

kao odgovor na visoke koncentracije interleukina 6 (IL 6), interleukina 1 β (IL1 β) i faktora tumorske nekroze (tumor necrosis factor TNF), ali ga mogu proizvoditi i druga tkiva kao što su masno tkivo i endotelne ćelije i glatkomišićne ćelije zidova krvnih sudova kada su pod uticajem proinflammatoryh stimulusa (125).

On pripada porodici pentaksina i postoji u najmanje dva konformaciono različita oblika – pentamerni CRP (pCRP) i monomerni CRP (mCRP). Ove dve izoforme se vezuju za različite receptore i pokazuju različita funkcionalna svojstva. Unutar inflamatornog mikrokruženja dolazi do disocijacije pCRP-a na njegove podjedinice, a novoformirani mCRP može doprineti lokalizaciji inflamatornog odgovora. Studije sugerišu da pCRP poseduje i proinflammatory i antiinflammatory svojstva u zavisnosti od situacije, dok mCRP ispoljava snažno proinflammatory dejstvo na endotelne ćelije, endotelne progenitorne ćelije, leukocite i trombocite i može pojačati inflamatorni odgovor (126).

Mnogi faktori, kao što su starost, pol, pušački status, telesna težina, vrednosti lipida, krvni pritisak, polimorfizam njegovog gena mogu uticati na bazalne vrednosti CRP-a (127–129).

Mehanizam niskostepene „up regulacije“ produkcije CRP-a koja predstavlja prediktor koronarnih događaja u opštoj populaciji (130,131) nije sasvim jasan. Naime, ateroskleroza i evolucija nestabilnosti plaka u aterotrombotičkim događajima su inflamatorni procesi. Zbog toga se predpostavlja, iako bez direktnih potkrepljujućih dokaza, da stimulansi akutne faze nastaju usled inflamacije unutar samih ateromatoznih lezija i odražavaju njihov obim i ozbiljnost. Ovome u prilog ide činjenica da je hronična sistemska, nevaskularna inflamacija suštinski proaterogena i da su akutne sistemske inflamatorne epizode su snažno povezane sa aterotrombotičkim događajima. Jedno od objašnjenja bi bilo da postoji individualna osetljivost na stimuluse aktivacije inflamacije niskog stepena kojima smo svi izloženi, i da su oni koji imaju veći „CRP odgovor“, zbog genetskih i/ili stečenih mehanizama, podložniji progresiji i komplikacijama ateroskleroze (132)

Koncentracije CRP-a rastu u inflamatornim bolestima, infekcijama, traumama, autoimunskim bolestima te visoke vrednosti CRP-a koje su indikativne za akutne proinflammatory događaje, se isključuju iz studija o hroničnoj inflamaciji niskog stepena. . Studije su pokazale da je CRP mnogo više od običnog markera, da ima značajnu ulogu u nastanku ateroskleroze direktno utičući na vaskularnu vulnerabilnost povećanjem lokalne ekspresije adhezionih molekula, smanjenjem endotelne aktivnosti u produkciji azot monoksida (NO), menjanjem preuzimanja LDL-a od strane makrofaga (133).

Brojne populacione studije koje su sprovedene devedesetih godina prošlog veka su pokazale da sa porastom CRP-a raste i relativni rizik za razvoj koronarne arterijske bolesti. Rezultati svih studija publikovanih do 2000. godine sumirani su u meta-analizi koja je pokazala da je relativni rizik za koronarnu bolest osoba koje imaju CRP u gornjoj trećini referentnog opsega, nakon usklađivanja grupa po brojnim parametrima, 1.9 u odnosu na osobe čiji je CRP u donjoj trećini referentnog opsega (131). Studije pokazuju oprečne rezultate vezano za nivo CRP-a u subkliničkoj hipotireozu. Dok jedan broj studija ukazuje na značajno više vrednosti CRP-a u osoba sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na zdrave kontrole (120,134,135), druge ne nalaze statistički značajno povećanje CRP-a u subkliničkoj hipotireozu (136–138).

1.3.1.4 Subklinička hipotireoza i endotelna disfunkcija

Endotelna disfunkcija predstavlja najraniji poremećaj u razvoju koronarne ateroskleroze i jedan je od glavnih mehanizama kojim inflamacija niskog stepena dovodi do razvoja ateroskleroze i, posledično, kardiovaskularnih događaja.(139,140). Ona predstavlja ranu i reverzibilnu karakteristiku aterogeneze.

Endotel je jednoćelijski sloj skvamoznih endotelnih ćelija kojim je obložena unutrašnjost krvnih i limfnih sudova i unutrašnjost srčanih šupljina i veoma je sekretorno aktivan. Vaskularne endotelne ćelije štite krvne sudove obezbeđujući mehaničku barijeru i oslobađajući bioaktivne supstance koje kontrolišu vaskularni tonus (relaksaciju i kontrakciju) kao i enzime koji kontrolišu imunološku funkciju, koagulaciju i adheziju trombocita. Njegova strateška lokacija omogućava mu da oseti i minimalne promene u hemodinamskim silama i da odgovori oslobađanjem vazoaktivnih supstanci.

Endotel igra primarnu ulogu u modulaciji vaskularnog tonusa i strukture proizvodnjom NO, koji ima vazodilatatorno dejstvo, a takođe štiti zidove krvnih sudova od razvoja ateroskleroze i tromboze. NO se proizvodi i oslobađa pod uticajem endotelnih agonista, kao što su acetilholin, bradikinin i drugi, koji deluju na specifične endotelne receptore i pod uticajem mehaničkih sila kao što je povećana napetost krvnog suda uzrokovana cirkulacijom krvi. Uglavnom nastaje iz L-arginina pod dejstvom NO sintetaze. NO izaziva endotel zavisnu vazodilataciju, a studije sa analogom arginina, koji konkuriše argininu za mesto vezivanja na NO sintetazi su pokazale da je vaskulatura u normalnim uslovima u konstantnom stanju vazodilatacije zahvaljujući kontinuiranom bazalnom oslobađanju NO od strane endotela. (141).

Međutim, pored vazodilatatornog delovanja, endotel modulira vaskularni tonus i svojim vazokonstriktornim dejstvom koje se ogleda u produkciji i oslobađanju vazokonstriktornih supstanci kao što su endotelin i vazokonstriktorni prostanglandini, kao i konverzijom angiotenzina i u angiotenzin II koja se odvija na površini endotela. Pod nekim patofiziološkim okolnostima kao što su hipoksija, povišen krvni pritisak, iz endotela se mogu osloboditi ovi vazokonstriktorni faktori i doprineti paradoksalnom vazokonstriktivnom efektu (142).

U prisustvu glavnih kardiovaskularnih faktora rizika endotel može generisati oksidativni stress, što dovodi do degradacije NO, čime se smanjuje njegova dostupnost. Pored inflamacije niskog stepena, hiperlipidemija je takođe uzročni faktor endotelne disfunkcije. U endotelnim ćelijama, LDL može poremetiti put sinteze NO povećanjem nivoa endogenog inhibitora sinteze NO (asimetrični dimetilarginin-ADMA), verovatno smanjenjem aktivnosti enzima dimetilarginin dimetilaminohidrolaze (DDAH) (143).

Povezanost endotelne disfunkcije i subkliničke hipotireoze može se delimično objasniti faktorima koji se takođe mogu naći kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, kao što su promene u lipidnom profilu, hronična inflamacija niskog stepena, oksidativni stres i insulinska rezistencija (144). Neke studije pokazale povišene nivoe IL6, TNF α i CRP-a kod osoba sa subkliničkom hipotireozom (144–146). Tureman i saradnici su otkrili pozitivnu korelaciju između ovih inflamatornih faktora i protokom posredovane dilatacije (PPD) brahijalne arterije, što ukazuje da hronična inflamacija niskog stepena može biti jedan od faktora koji igraju ulogu u promociji endotelne disfunkcije kod osoba sa subkliničkom hipotireozom. Ova studija je takođe pokazala pozitivnu korelaciju između PPD brahijalne arterije i serumskog TSH što ukazuje na moguću ulogu serumskog TSH u ovom fenomenu (145).

Proporcionalni rizik za endotelnu disfunkciju u odnosu na visinu TSH ukazuje da endotelna disfunkcija raste sa pogoršanjem tiroidnog hormonskog statusa i porastom TSH, a neke studije otvaraju mogućnost da je direktno dejstvo TSH na endotel, preko ekstatiroidnog TSH receptora (TSHR) moguć mehanizam koji leži u osnovi ove korelacije. Prisustvo TSHR je dokazano u mnogim ekstratiroidnim tkivima kao što su masno tkivo, mišićne ćelije, fibroblasti i crvena krvna zrnca (147–150). Otkriće da se TSHR eksprimira na mikrovaskularnim endotelnim ćelijama (151) i kardiomiocitima (152) otvara novu perspektivu za razumevanje povezanosti subkliničke hipotireoze i kardiovaskularnih promena. Vezivanjem za TSHR hepatocita, TSH stimuliše sintezu holesterola, a vezivanjem za TSHR adipocita indukuje sintezu IL6 (153,154) čime se otvara put inflamaciji niskog

stepena i endotelnoj disfunkciji. Pokazalo se da sam povišen TSH, nezavisno od fT3 i fT4, modulira ove procese.

Oštećena protokom posredovana dilatacija (PPD) brahijalne arterije koja ukazuje na endotelnu disfunkciju (155) i povećana debljina intima-medija kompleksa (IMK) karotidne arterije koja ukazuje na rane aterosklerotske promene (156) su pokazani kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (157–159) Međutim, postoje studije koje nisu pronašle jasnu povezanost u ovom pogledu (160).

1.3.1.5 Subklinička hipotireoza i arterijski krvni sudovi

T3 direktno utiče na vaskularne glatkomišićne ćelije, podstičući njihovu relaksaciju. Takođe smanjuje sistemski vaskularni otpor povećanjem termogeneze i metaboličke aktivnosti tkiva (33,161,162).

Kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa hipotireozom je povezan sa povećanim rizikom od funkcionalnih kardiovaskularnih poremećaja i sa povećanim rizikom od ateroskleroze. Obrazac kardiovaskularnih poremećaja je sličan kod subkliničke i klinički manifestne hipotireoze, što sugerise da i manji stepen tiroidne disfunkcije takođe može uticati na kardiovaskularni sistem.

Kod hipotiroidnih osoba postoji tendencija povećanja dijastolnog krvnog pritiska kao rezultat povećanog sistemskog vaskularnog otpora. Takođe hipotiroidni pacijenti, a moguće i oni sa subkliničkom hipotireozom imaju poremećaj endotelne funkcije, povećanu krutost arterija, dijastolnu disfunkciju leve komore u miru, smanjenu sistolnu funkciju i sistolnu i dijastolnu disfunkciju u naporu (163) što sve može voditi porastu arterijskog krvnog pritiska (AKP). Rezultati većine populacionih studija nisu pokazali povezanost između SHT i povišenog AKP (164,165) mada su Cai i saradnici u svojoj meta-analizi našli povezanost subkliničke hipotireoze sa višim i sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom u odnosu na zdravu kontrolu (166). Čini se da je povećana krutost arterija važan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Promene u elastičnosti arterijskih zidova mogu se javiti pre i tokom ranog stadijuma ateroskleroze i mogu imati štetne posledice na funkcija leve komore i koronarnu perfuziju. Povećana krutost arterija može doprineti razvoju hipertenzije i prema nekim studijama predstavlja nezavisan faktor rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (167,168).

Koncentracije tiroidnih hormona u serumu utiču na kvalitet kardiovaskularnog sistema i kod eutireoidnih osoba. Utvrđeno je da je niska koncentracija fT4 nezavisan faktor rizika za aterosklerozu kod eutireoidnih osoba (169). Niži serumski fT4 i viši TSH su povezani sa hipertenzijom kod eutireoidnih osoba, pri čemu fT4 ima jači odnos sa hipertenzijom od TSH. Niži nivo fT4 je nezavisno povezan sa višim vrednostima dijastolnog krvnog pritiska (DKP) što je u skladu sa činjenicom da hipotireoza pretežno utiče na DKP (170).

1.3.2 Alatke za procenu kardiovaskularnog rizika

U poslednjih par decenija postalo je jasno da dinamski aspekti vaskularne fiziologije, posebno uloga NO, predstavljaju glavne faktore u patogenezi i kliničkim manifestacijama koronarne arterijske bolesti (171). Neinvazivna tehnika kao što je ultrazvuk visoke rezolucije omogućava ispitivanje endotel-zavisnog odgovora na brahijalnoj arteriji. Veliki broj krvnih sudova na povećanje

vaskularnog protoka reaguje vazodilatacijom, fenomenom koji se naziva protokom posredovana (vazo)dilatacija (PPD).

Merenje debljine IMK karotidne arterije ehosonografski je takođe prihvaćena metoda za otkrivanje ranih aterosklerotskih promena. Ultrazvuk u B-modu je neinvazivna metoda ispitivanja zidova perifernih arterija kojom se jednostavno može izmeriti debljina IMK karotidne arterije. Debljina IMK kao mera aterosklerotske vaskularne bolesti, može se smatrati sveobuhvatnom slikom svih promena izazvanih višestrukim faktorima rizika tokom vremena na zidovima arterija i kao takva predstavlja indikator kardiovaskularnog rizika (172). Epidemiološke studije u opštoj populaciji su pokazale povezanost kardiovaskularnih faktora rizika i debljine IMK (173–175).

Određivanje koronarne rezerve protoka (KRP) transtorakalnom Doppler ehokardiografijom predstavlja jednostavno, neinvazivno funkcionalno ispitivanje koronarnih arterija koja daje kvantitativne informacije o funkcionalnom statusu koronarnih arterija. Njom se omogućava vizualizacija koronarnih arterija i zahvaljujući merenjima brzine protoka krvi u epikardnoj arteriji moguće je kvantitativno proceniti fiziološki značaj koronarne stenozе. Pokazano je da redukovana KRP predstavlja ranu manifestaciju ateroskleroze i koronarne arterijske bolesti i da neinvazivno merenje KRP tačno odražava njeno merenje invazivnom metodom (176,177). Merenje KRP je koristan i jednostavan način procene koronarne mikrocirkulacije u različitim kliničkim stanjima koja mogu da dovedu do njene disfunkcije (178).

Obzirom da mnoga fiziološka stanja kao što su starost, pol, rasa, indeks telesne mase, unos joda u ishrani mogu uticati na HHT osovину, dijagnoza, posebno blage subkliničke hipotireoze, nije uvek pouzdana. Kod osoba starijih od 60 godina, dijagnoza subkliničke hipotireoze predstavlja izazov jer na rezultate testova tiroidne funkcije mogu uticati određene fiziološke promene koje su rezultat netiroidnih bolesti koje se javljaju sa godinama. Sa druge strane, sa godinama raste i kardiovaskularni rizik te pitanje povezanosti subkliničke hipotireoze i kardiovaskularnih bolesti i dalje ostaje otvoreno.

2 **Ciljevi istraživanja**

1. Ispitivanje povezanosti tiroidnog hormonskog statusa i njegove izmene u pravcu subkliničke hipotireoze sa promenama u protokom posredovanoj (vazo)dilataciji (PPD).
2. Ispitivanje povezanosti tiroidnog hormonskog statusa i njegove izmene u pravcu subkliničke hipotireoze sa promenama u debljini intima-medija kompleksa (IMK).
3. Ispitivanje povezanosti tiroidnog hormonskog statusa i njegove izmene u pravcu subkliničke hipotireoze sa promenama u koronarnoj rezervi protoka (KRP).

3 Materijal i metode

3.1 Tip studije, mesto i vreme istraživanja

Istraživanje po tipu studije preseka sprovedeno je u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i Klinici za kardiologiju UKCS u periodu 2014-2020. godine.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu br 29/XII-27, 01.12.2014.

3.2 Ispitanici

U studiju je uključeno ukupno 133 ispitanika (78 ispitanika sa subkliničkom hipotireozom (SHT) i 55 ispitanika sa urednim tiroidnim hormonskim statusom, eutiroidni (EUT)) koji su u navedenom periodu bili ambulantno pregledani u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS.

Ispitivanu grupu su činili pacijenti stariji od 18 godina koji su ispunjavali kriterijume za postavljanje dijagnoze subkliničke hipotireoze, bez značajnijih hroničnih pridruženih bolesti.

Eutiroidnu (kontrolnu) grupu su činili pacijenti stariji od 18 godina koji su imali uredan tiroidni hormonski status, a pregledani su ambulantno najčešće zbog polinodozne ili nodozne eutiroidne strume, takođe bez značajnijih hroničnih pridruženih bolesti.

Kriterijumi za isključenje iz studije kako za SHT grupu tako i za EUT grupu bili su poznata koronarna arterijska ili druga aterosklerotska vaskularna bolest, valvularna ili urođena srčana bolest, poremećaji srčanog ritma, neregulisana hipertenzija, diabetes melitus, sistemska, jetrina ili bubrežna oboljenja. Takođe, iz ispitivanja su isključeni pacijenti na terapiji statinima. Obzirom na učestalost hipertenzije i pušenja, pacijenti sa dobro regulisanim vrednostima pritiska na terapiji i pušači su bili uključeni u studiju.

3.3 Prikupljanje podataka

Po upoznavanju sa ciljevima istraživanja svi pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju potpisali su pismenu saglasnost za učestvovanje u studiji. Pacijenti su popunili upitnik, izvršena su antropometrijska merenja i laboratorijska ispitivanja, a zatim je jednom broju pacijenata merena, protokom posredovana dilatacija, debljina IMK i koronarna rezerva protoka.

3.3.1 Upitnik

Upitnik se sastojao od pitanja relevantnih za otkrivanje mogućih kardiovaskularnih faktora rizika kao i bolesti i stanja koja bi pacijente isključila iz istraživanja. To su pitanja vezana za ličnu i porodičnu anamnezu, navike u pušenju, dužinu pušačkog staža i aktuelnu terapiju (prilog 2).

3.3.2 Antropometrijska merenja

Opšti pregled pacijentata je uključio merenje telesne visine, telesne mase, obima struka, obima kukova, izračunavanje indeksa telesne mase (ITM) i odnosa obima struka i kuka (OSK) kao i merenje arterijskog krvnog pritiska.

- Telesna visina(TV) je izražena u cm, telesna masa (TM) u kg.
- ITM je izračunat kao količnik mase izražene u kg i kvadrata visine izražene u metrima ($ITM = TM \text{ (kg)} / TV^2 \text{ (m}^2\text{)}$).
- Obimi struka (OS) je meren u srednjoj horizontalnoj liniji između gornje ivice kuka (gonjeg ilijačnog grebena) i donje ivice poslednjeg rebra, na kraju normalnog izdisaja. Obim kukova (OK) je meren u nivou prednje gornje ilijačne spine, na najširem delu kukova.
- Odnos obima struka i kukova (OSK) izračunat je kao količnik obima struka i obima kukova.
- Arterijski krvni pritisak je meren na brahijalnoj arteriji, u sedećem položaju, nakon 10 minuta odmora, korišćenjem sfigmomanometra.

3.3.3 Laboratorijska ispitivanja

Kod svih pacijenata su određeni serumski fT4, fT3, TSH, TPOAt i TgAt. Iz istog uzorka su određeni i glikemija i insulin našte, HbA1c ukupni holesterol, HDL, LDL, Tg i CRP. Uzorak krvi je uzet između 8.00 h i 9.00 h, nakon prekoćnog gladovanja.

- Eutireoza je definisana kao TSH 0.40-4.20 mIU/L, subklinička hipotireoza kao TSH > 4.20 mIU/L, u prisustvu urednih koncentracija fT4 i fT3 (fT4 9-19.1 pmol/L, fT3 2.6-5.7 pmol/L. Referentne vrednosti za TPOAt 0-34 IU/mL, za TgAt 0-115 IU/mL
- Iako je laboratorijsko ispitivanje sprovedeno u jednoj laboratoriji (biohemijska laboratorija Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS), korišćeni su različiti imunoeseji za određivanje tiroidnih hormona, tiroid-specifičnih At i CRP-a, sa različitim referentnim intervalima, zbog čega je izvršena normalizacija podataka (179).
- Vrednosti lipida u serumu (ukupni holesterol, HDL holesterol, trigliceridi), HbA1c i vrednosti glikemije su određivani korišćenjem spektrofotometrijskih komercijalnih kompleta na automatskom analizatoru c501 (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Nemačka). LDL holesterol izračunat je Friedvaldovom formulom.
- Vrednosti C-reaktivnog proteina su analizirane imunoturbidimetrijskim testom za in vitro kvantitativno određivanje na Cobas c501 analizatoru (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Nemačka), korišćenjem imunoturbidimetrijskog testa poboljšanog lateksom. Referentni opseg za CRP 0-5.0 mg/L.

- Koncentracije TSH, fT4, fT3, TPOAt, TgAt i insulina u serumu su merene korišćenjem elektrohemiluminiscentnog imunoeseja (ECLIA) na automatizovanom analizatoru Roche Cobas e601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Nemačka) i korišćenjem hemiluminiscentnog imunoeseja mikročestica na Alinity instrumentu (CMIA) Abbott Diagnostics, Visbaden, Nemačka).
- Insulinska rezistencija je prikazana indeksom HOMA IR koji je određivan po formuli $HOMA\ IR = (\text{insulin našte } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{glikemija našte } (\text{mmol/L})) / 22.5$.

3.3.4 Ultrazvučna ispitivanja

Ultrazvučna ispitivanja su sprovedena ultrazvučnim aparatima visoke rezolucije.

Određivanje protokom posredovane vazodilatacije (PPD) je vršeno na brahijalnoj arteriji dominantne ruke na ultrazvučnom aparatu Image point Hx Sonoview, uz pomoć linearne sonde od 7-12 MHz. Merenje PPD je vršeno prema važećim vodičima (155). Unutrašnji dijametar brahijalne arterije je određen na kraju dijastole. Ishemija podlaktice je izazvana korišćenjem sfigmomanometra, inflacijom manžetne za 30 mm Hg više od sistolnog pritiska ispitanika. Nakon 5 minuta, manžetna je izduvana, a odmah zatim je kolor Doplerom registrovan arterijski protok. Unutrašnji dijametar brahijalne arterije je ponovo biti meren nakon 60 s. Za oba dijametra uzeta je srednja vrednost od tri uzastopna merenja. PPD je izračunavat po formuli:

$PPD (\%) = \frac{\text{srednje vrednosti dijametra brahijalne arterije tokom hiperemičnog protoka} - \text{bazalni dijametar brahijalne arterije}}{\text{bazalni dijametar brahijalne arterije}} \times 100$ (PPD %= HD-BD/BD). HD-“hiperemični” dijametar brahijalne arterije; BD bazalni dijametar brahijalne arterije;

Merenje debljine intima medija kompleksa (IMK) vršeno je ultrazvučnim aparatom visoke rezolucije (Acuson X300, Siemens Medical Solutions, Mountain View, Kalifornija, SAD) uz pomoć linearne sonde od 10 MHz, u ležećem položaju pacijenta, na obe karotidne arterije. IMK se definiše kao dvolinijska figura vizuelizovana ehosonografski na zidu zajedničke karotidne arterije pri njenom uzdužnom pogledu. Debljina IMK je razdaljina između dve paralelne linije koje predstavljaju dve anatomske granice: prva je granica lumen-intima, druga medija-adventicija karotidne arterije. IMK je meren na zadnjem, daljem zidu obe zajedničke karotidne arterije i računat kao srednja vrednost tri uzastopna merenja izvršena u distalnom delu arterije, 1 do 2 cm proksimalno od karotidnog bulbosa.

Koronarna rezerva protoka (KRP) je određivana korišćenjem Acuson Sequoia C 256 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, Kalifornija, SAD) sa linearnom sondom od 4-MHz. Sa pacijentom pozicioniranim u levi bočni dekubitus, koronarni tok je tražen u srednjem/distalnom delu leve prednje descendente (LAD) koronarne arterije sa transduktorom postavljenim na srčani vrh ili jedan interkostalni prostor više, da bi se dobio modifikovani, trokomorni pogled. Sa zapreminom uzorka širine 3–5 mm i pozicioniranim na LAD signal protoka u boji u dijastoli, zabeleženi su pulsni Dopler tragovi maksimalnih brzina protoka. Nakon dobijanja Dopler snimaka u bazalnim uslovima, pod kontinuiranim ehokardiografskim praćenjem, davan je adozin, 140 mg/kg/min, tokom 2 minuta i maksimalne dijastolne brzine koronarnog protoka su merene tokom maksimalne hiperemije koja pokazuje svoj vrhunac jedan minut nakon davanja adozina. Dobijena su tri optimalna profila protoka u mirovanju i tokom hiperemije i iz njih su izračunate srednje vrednosti maksimalne brzine koronarnog protoka za mir i hiperemiju.

KRP je izračunata kao odnos hiperemične i osnovne brzine dijastolnog protoka (HBDP-“hiperemična” brzina dijastolnog koronarnog protoka; OBDP-osnovna brzina dijastolnog koronarnog

protoka. KRP= HBDP/OBDP) Očuvana KRP je definisana kao $\geq 2,0$. Svi pacijenti su se uzdržavali od pića koja sadrže kofein najmanje 12 sati pre testiranja.

3.3.5 Statistička analiza

Zavisno od tipa varijabli i normalnosti raspodele, deskripcija podataka prikazana je kao n (%), aritmetička sredina \pm standardna devijacija ili medijana (opseg, min-max).

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, Mann-Whitney test, hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće, ANOVA sa Tukey post-hoc testom i Kruskal-Wallis test. Od metoda za analizu povezanosti upotrebljen je Pearsonov koeficijent linearne korelacije. Za modelovanje odnosa kardiovaskularnih ishoda (PPD, IMK i KRP) i potencijalnih prediktora korišćena je linearna regresija.

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu.

4 Rezultati

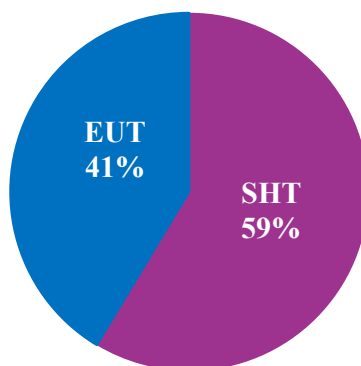
4.1 Deskripcija ispitivane populacije

Tabela 4.1 – Struktura ispitanika u istraživanju

Ispitanici	n	%
SHT	78	58,6
EUT	55	41,4
Ukupno	133	100,0

Ispitanici su svrstani u dve grupe prema tiroidnom hormonskom statusu. Od ukupnog broja ispitanika, njih 78 (58.6%) je imalo subkliničku hipotireozu sa vrednostima TSH > 4.2 mIU/L i urednim vrednostima fT4 i fT3 (SHT grupa), a 55 (41.4%) su bile osobe sa urednim tiroidnim hormonskim statusom (EUT grupa).

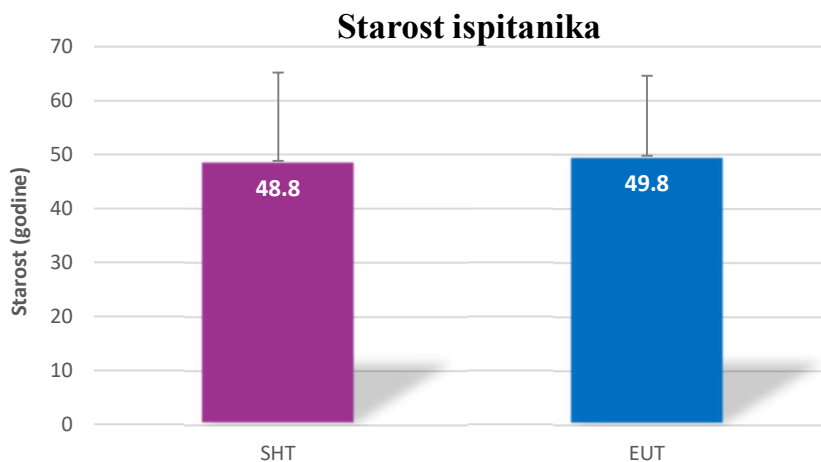
Ispitanici u istraživanju



Grafikon 4.1 – Struktura ispitanika u istraživanju

4.1.1 Starost ispitanika

Ispitanici iz SHT grupe se nisu razlikovali po starosti od ispitanika iz EUT grupe.

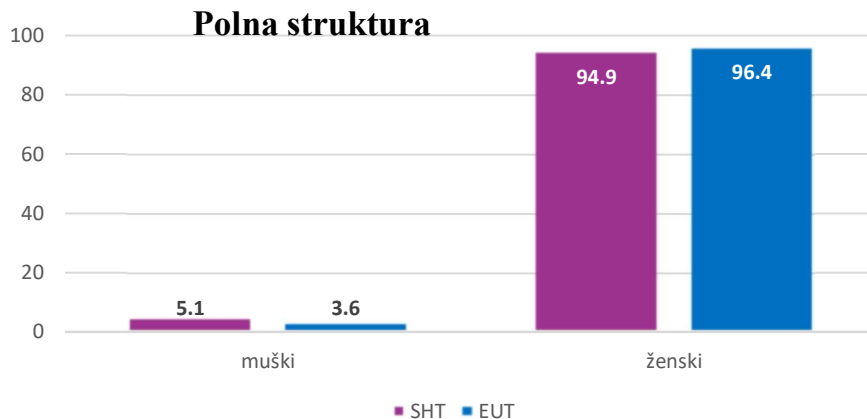


Grafikon 4.2 – Prosečna starost ispitanika u istraživanju po grupama

Prosečna starost ispitanika u SHT grupi iznosila je 48.8 ± 16.4 godinu, dok je prosečna starost ispitanika u EUT grupi iznosila 49.8 ± 14.8 godina, što nije statistički značajna razlika ($t=0.364$; $p=0.717$).

4.1.2 Polna struktura ispitanika

U obe grupe preovladavali su ispitanici ženskog pola i grupe se nisu razlikovale po polnoj strukturi.

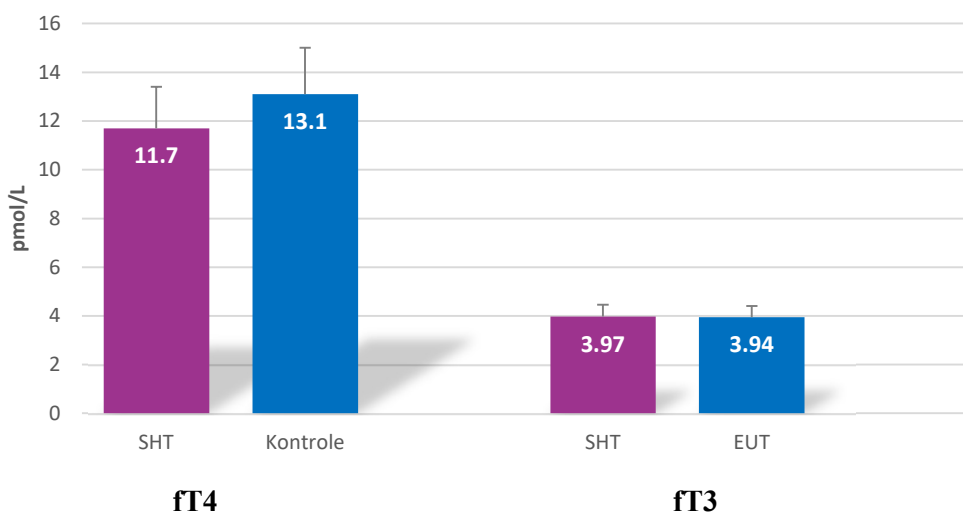


Grafikon 4.3 – Distribucija ispitanika prema polu

Kod ispitanika u SHT grupi, pripadnika muškog pola je bilo 5.1 % (4 ispitanika), a ženskog 94.9 % (74 ispitanika), dok je u EUT grupi 3.6 % (2 ispitanika) bilo pripadnika muškog i 96.4 % (53 ispitanika) ženskog pola, što nije statistički značajna razlika (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1.000$).

4.1.3 Tiroidni hormonski status i tiroid – specifična At

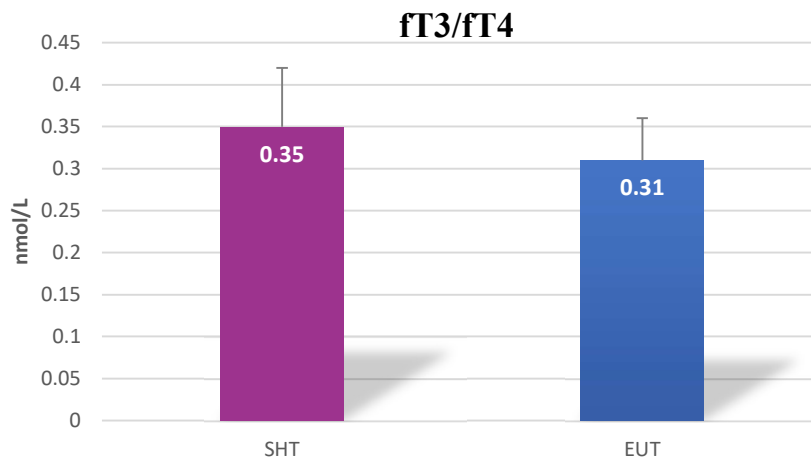
Tiroidni hormonski status se razlikovao u nekoliko parametara između grupe ispitanika sa SHT i EUT grupe.



Grafikon 4.4 - Slobodne frakcije tiroidnih hormona u SHT i EUT grupi

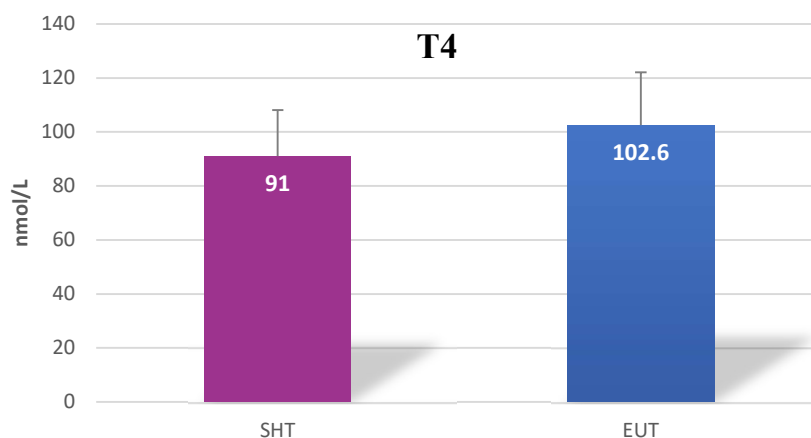
Ispitanici su se razlikovali u vrednostima ft4 među grupama. Prosečna vrednost ft4 kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 11.7 ± 1.7 pmol/L, dok je prosečna vrednost ft4 ispitanika u EUT grupi iznosila 13.1 ± 1.9 pmol/L, što je statistički značajna razlika ($t=4.441$; $p<0.001$). Ispitanici u SHT grupi imali su značajno niže vrednosti ft4 u odnosu na ispitanike iz EUT grupe.

Ispitanici se nisu razlikovali u vrednostima ft3 među grupama. Prosečna vrednost ft3 kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 3.97 ± 0.49 pmol/L, dok je prosečna vrednost ft3 ispitanika u EUT grupi iznosila 3.94 ± 0.46 pmol/L, što nije statistički značajna razlika ($t=0.309$; $p=0.758$).



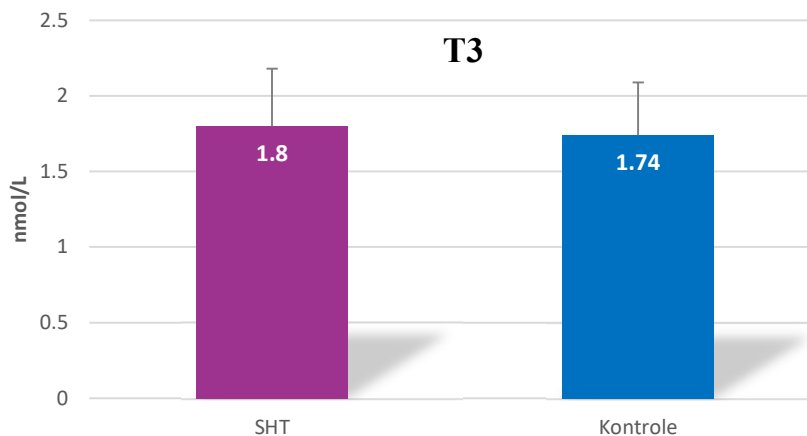
Grafikon 4.5 -Odnos fT3/fT4 u SHT i EUT grupi

Postojala je statistički značajna razlika u vrednostima odnosa fT3/fT4 među grupama. Prosečna vrednost fT3/fT4 odnosa kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 0.35 ± 0.07 , dok je prosečna vrednost fT3/fT4 odnosa ispitanika u EUT grupi iznosila 0.31 ± 0.05 , što je statistički značajna razlika ($t=3.590$; $p=0.001$). SHT grupa je imala statistički značajno više vrednosti fT3/fT4 odnosa u odnosu na EUT grupu.



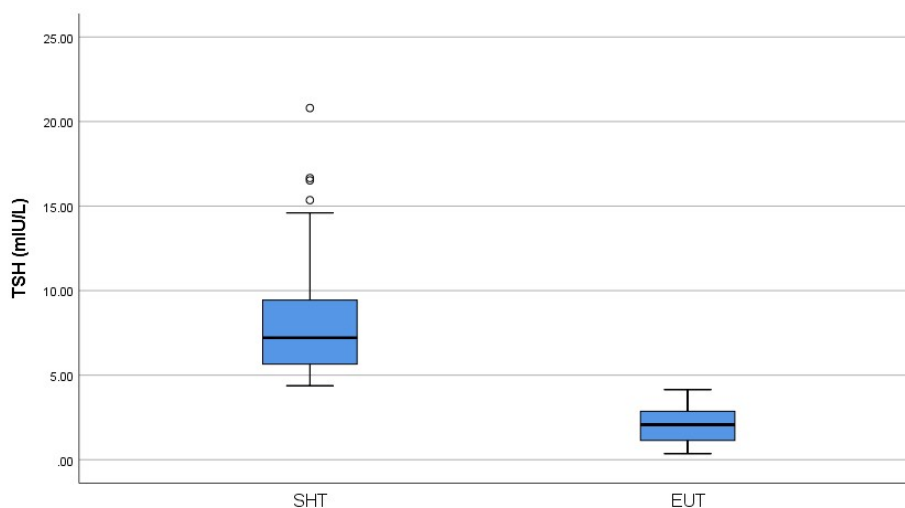
Grafikon 4.6 -vrednosti T4 u SHT i EUT grupi

Grupe su se značajno razlikovale po ukupnim vrednostima serumskog T4. Prosečna vrednost serumskog T4 kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 91.0 ± 17.1 nmol/L, dok je prosečna vrednost T4 ispitanika u EUT grupi iznosila 102.6 ± 19.5 nmol/L, što je statistički značajna razlika ($t=3.269$; $p=0.001$). Ispitanici u SHT grupi imali su značajno niže ukupne vrednosti T4.



Grafikon 4.7 -vrednosti T3 u SHT i EUT grupi

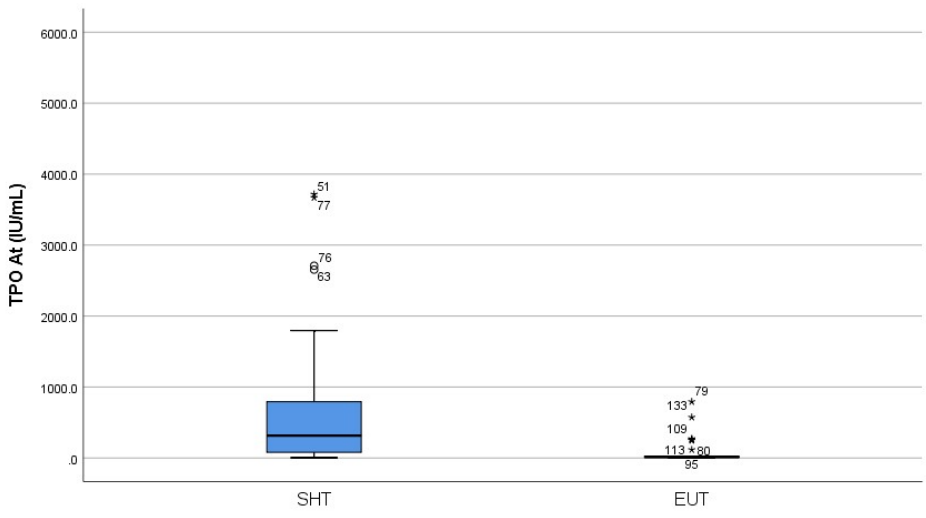
Prosečna vrednost T3 kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 1.80 ± 0.38 nmol/L, dok je prosečna vrednost T3 ispitanika u EUT grupi iznosila 1.74 ± 0.35 nmol/L, što nije statistički značajna razlika ($t=0.736$; $p=0.463$).



Grafikon 4.8 – Vrednosti serumskog TSH u SHT i EUT grupi

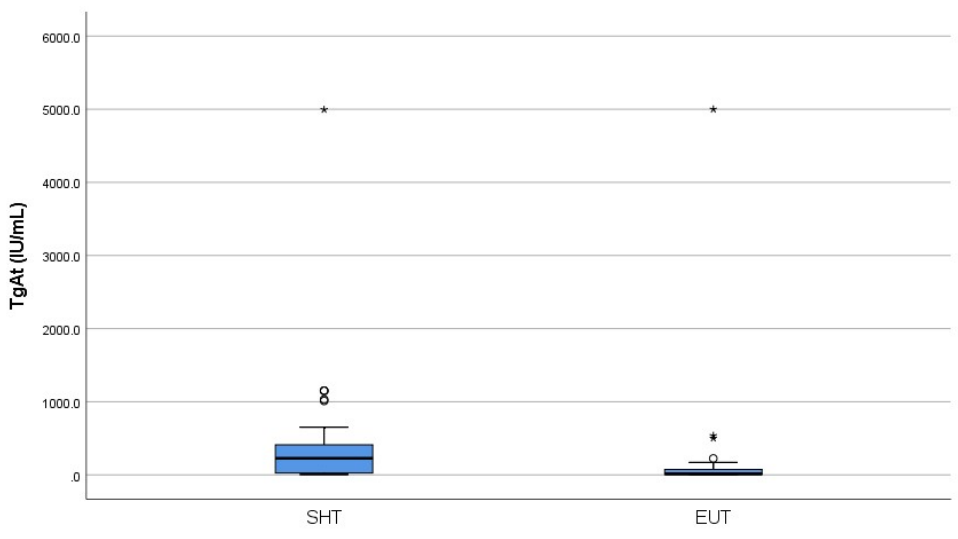
Osnov za podjelu ispitanika na grupe predstavljala je vrednost TSH. Grupe su podeljene na SHT grupu, sa vrednostima TSH >4.2 mIU/L i EUT grupu sa vrednostima TSH $0.4-4.2$ mIU/L. Medijana vrednosti serumskog TSH kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 7.22 mIU/L (opseg $4.37-20.8$ mIU/L), dok je medijana vrednosti serumskog TSH u EUT grupi iznosila 2.07 mIU/L (opseg $0.36-4.14$ mIU/L), što je očekivano statistički značajna razlika ($U=0.000$; $p<0.001$). SHT grupa je imala statistički značajno više vrednosti serumskog TSH u odnosu na EUT grupu.

Postojala je visoko statistički značajna razlika u vrednostima tiroid-specifičnih antitela između SHT i EUT grupe.



Grafikon 4.9 - Vrednosti TPOAt u SHT i EUT grupi

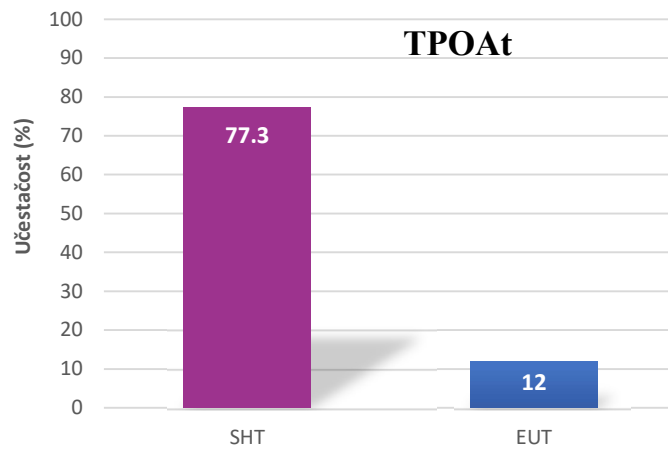
Medijana serumskih TPOAt kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 315.5IU/mL (opseg 4.0-8030 IU/mL), dok je medijana serumskih TPOAt u EUT grupi iznosila 14.6 IU/mL (opseg 0.3-793.3 IU/mL), što je statistički značajna razlika ($U=572.5$; $p<0.001$). SHT grupa ispitanika je imala značajno viša TPOAt u odnosu na EUT grupu.



Grafikon 4.10 - Vrednosti TgAt u SHT i EUT grupi

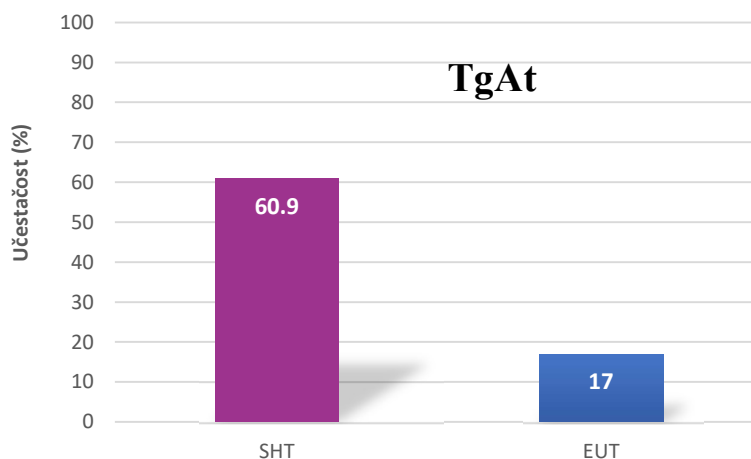
Medijana serumskih TgAt kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 227.0 IU/mL (opseg 5.0-12498.3 IU/mL), dok je medijana serumskih TgAt u EUT grupi iznosila 14.1 IU/mL (opseg 5.0-5000.0 IU/mL), što je statistički značajna razlika ($U=723.0$; $p<0.001$). SHT grupa ispitanika je imala značajno viša TgAt u odnosu na EUT grupu.

Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti povišenih TPOAt i TgAt među grupama. SHT grupa je imala značajno veću učestalost povišenih i TPOAt i TgAt u odnosu na EUT grupu.



Grafikon 4.11 – Učestalost povišenih TPOAt u SHT i EUT grupi

Grupe su se značajno razlikovale po učestalosti povišenih vrednosti TPOAt. U SHT grupi, povišena TPOAt je imalo 77.3% ispitanika, a u EUT grupi 12 % ispitanika, što predstavlja statistički značajnu razliku ($\chi^2=51.251$; $p<0.001$). SHT grupa je imala značajno veću učestalost povišenih TPOAt.



Grafikon 4.12 – Učestalost povišenih TgAt u SHT i EUT grupi

Grupe su se značajno razlikovale i po učestalosti povišenih vrednosti TgAt. Povišena TgAt je imalo 60.9 % ispitanika u SHT grupi i 39.1 % ispitanika u EUT grupi, što predstavlja statistički značajnu razliku ($\chi^2=21.408$; $p<0.001$). SHT grupa je imala značajno veću učestalost povišenih TgAt.

4.1.4 Antropometrijske karakteristike ispitanika

Tabela 4.2 – Antropometrijske karakteristike ispitanika po grupama

Varijabla	Grupe	as	sd	med	min	max	P
TM (kg)	SHT	71.9	15.5	70.0	47	120	0.407
	EUT	69.6	15.1	67.5	42	115	
TV (cm)	SHT	167.7	7.6	168.0	151	189	0.148
	EUT	165.8	6.9	165.5	147	189	
ITM (kg/m²)	SHT	25.6	4.9	24.6	17.7	38.2	0.705
	EUT	25.2	4.9	24.3	16.4	39.8	
OS (cm)	SHT	83.7	12.5	82.0	66	116	0.829
	EUT	83.2	13.2	81.0	61	120	
OK (cm)	SHT	102.0	10.5	100.0	83	140	0.929
	EUT	102.2	11.8	101.0	83	139	
OSK	SHT	0.82	0.08	0.81	0.70	1.02	0.451
	EUT	0.81	0.06	0.80	0.67	0.96	

U tabeli 4.2 prikazane su antropometrijske karakteristike ispitanika. Ispitanici se nisu razlikovali po telesnoj masi, telesnoj visini, indeksu telesne mase, obimu struka, obimu kukova i odnosu OSK među grupama.

Prosečna TM ispitanika u SHT grupi iznosila je 71.9 ± 15.5 kg, dok je prosečna TM ispitanika u EUT grupi iznosila 69.6 ± 15.1 kg, što nije statistički značajna razlika ($t=0.833$; $p=0.407$).

Prosečna TV ispitanika u SHT grupi iznosila je 167.7 ± 7.6 cm, dok je prosečna TV ispitanika u EUT grupi iznosila 165.8 ± 6.9 cm, što nije statistički značajna razlika ($t=1.455$; $p=0.148$).

Prosečni ITM ispitanika u SHT grupi iznosio je 25.6 ± 4.9 kg/m², dok je prosečni ITM ispitanika u EUT grupi iznosio 25.2 ± 4.9 kg/m², što nije statistički značajna razlika ($t=0.379$; $p=0.705$).

Prosečni OS ispitanika u SHT grupi iznosio je 83.7 ± 12.5 cm, dok je prosečni OS ispitanika u EUT grupi iznosio 83.2 ± 13.2 cm, što nije statistički značajna razlika ($t=0.216$; $p=0.829$).

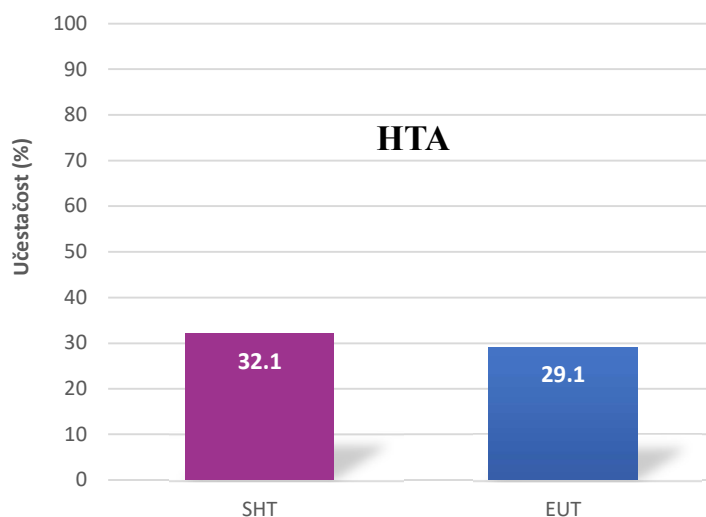
Prosečni OK ispitanika u SHT grupi iznosio je 102.0 ± 10.5 cm, dok je prosečni OK ispitanika u EUT grupi iznosio 102.2 ± 11.8 cm, što nije statistički značajna razlika ($t=0.89$; $p=0.929$).

Prosečni OSK ispitanika u SHT grupi iznosio je 0.82 ± 0.07 , dok je prosečni OSK ispitanika u EUT grupi iznosio 0.81 ± 0.06 cm, što nije statistički značajna razlika ($t=0.756$; $p=0.451$).

4.1.5 Hipertenzija

4.1.5.1 Učestalost hipertenzije

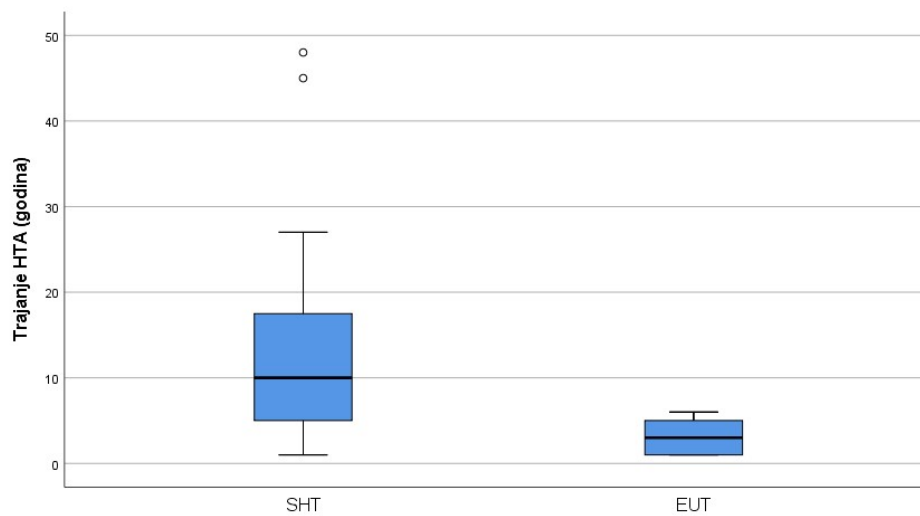
Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti hipertenzije među grupama. HTA je imalo 25 (32.1%) ispitanika u SHT grupi i 16 (29.1%) ispitanika u EUT grupi, što nije statistički značajna razlika ($\chi^2=0.133$; $p=0.716$).



Grafikon 4.13- Učestalost hipertenzije u SHT i EUT grup

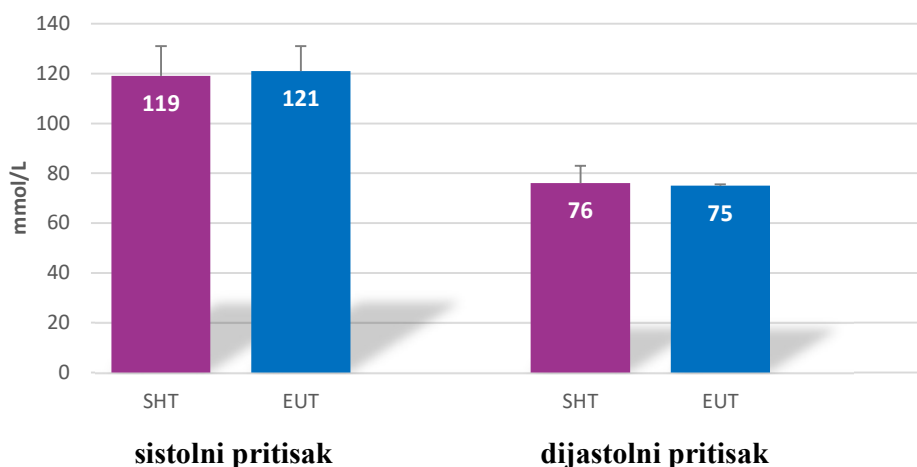
4.1.5.2 Trajanje hipertenzije

Postojala je statistički značajna razlika u trajanju hipertenzije među grupama. Medijana trajanja HTA ispitanika u SHT grupi iznosila je 10 godina (opseg 1-48), dok je u EUT grupi iznosila 3 godine (opseg, 1-6), što je statistički značajna razlika ($U=67.5$; $p=0.001$). Ispitanici sa SHT su značajno duže imali HTA.



Grafikon 4.14 – Trajanje hipertenzije u SHT i EUT grupi

4.1.5.3 Vrednosti arterijskog krvnog pritiska u grupama

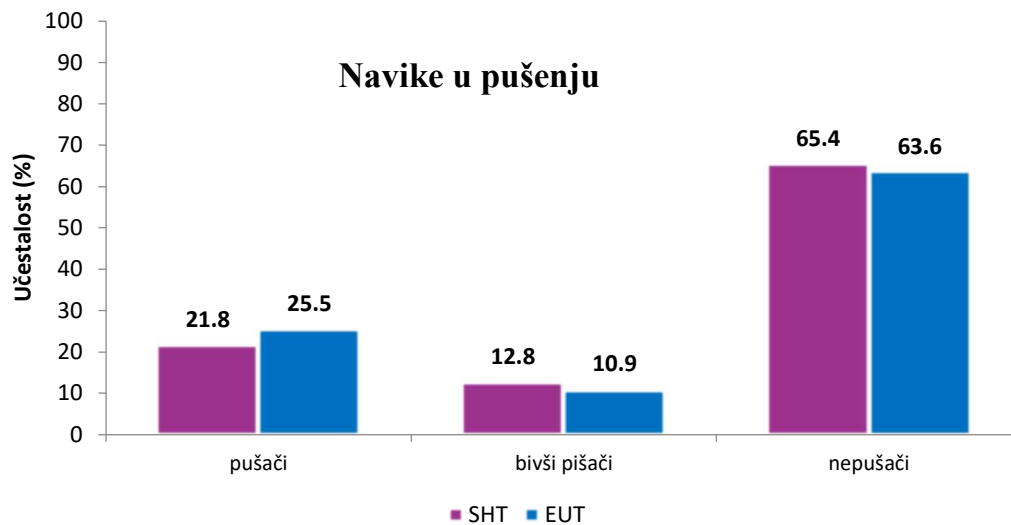


Grafikon 4.15 – Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u SHT i EUT grupi

Ispitanici se nisu razlikovali po vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska među grupama. Prosečni sistolni pritisak ispitanika u SHT grupi iznosio je 119 ± 12 mmHg, dok je prosečni sistolni pritisak ispitanika u EUT grupi iznosio 121 ± 10 mmHg, što nije statistički značajna razlika ($t=0.592$; $p=0.555$). Prosečni dijastolni pritisak ispitanika u SHT grupi iznosio je 76 ± 7 mmHg, dok je prosečni dijastolni pritisak ispitanika u EUT grupi iznosio 75 ± 8 mmHg, što nije statistički značajna razlika ($t=0.207$; $p=0.836$).

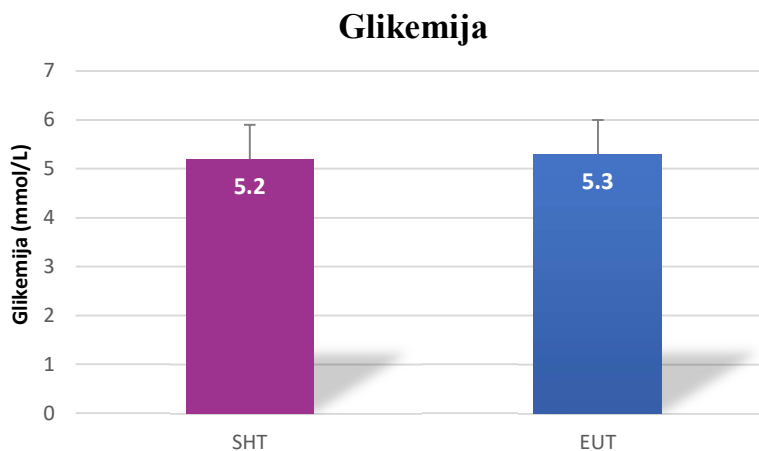
4.1.6 Navike u pušenju

Navike u pušenju se nisu razlikovale među grupama. Kod ispitanika u SHT grupi pušača je bilo 21.8%, bivših pušača 12.8%, nepušača 10.9% dok je u EUT grupi bilo 31% pušača, 10.9% bivših pušača i 63.6% nepušača, što nije statistički značajna razlika ($\chi^2=0,299$; $p=0,861$).



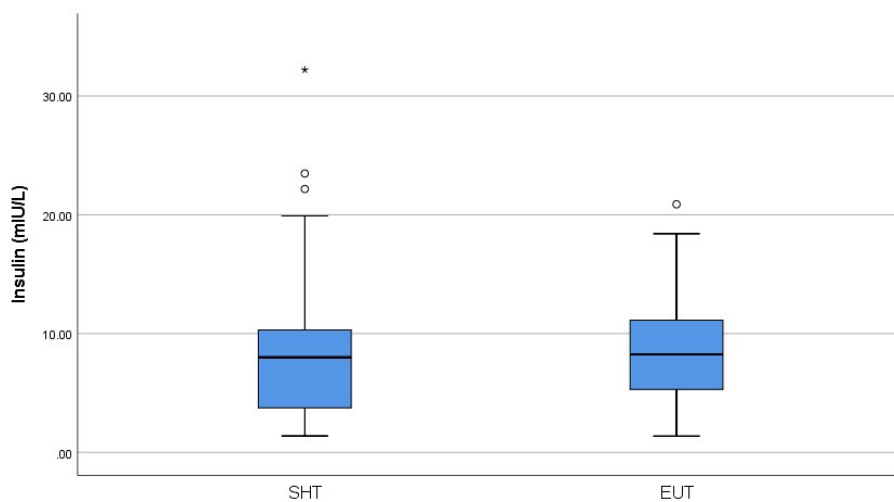
Grafikon 4.16- Distribucija ispitanika prema navikama u pušenju u SHT i kontrolnoj grupi

4.1.7 Glikemijska homeostaza



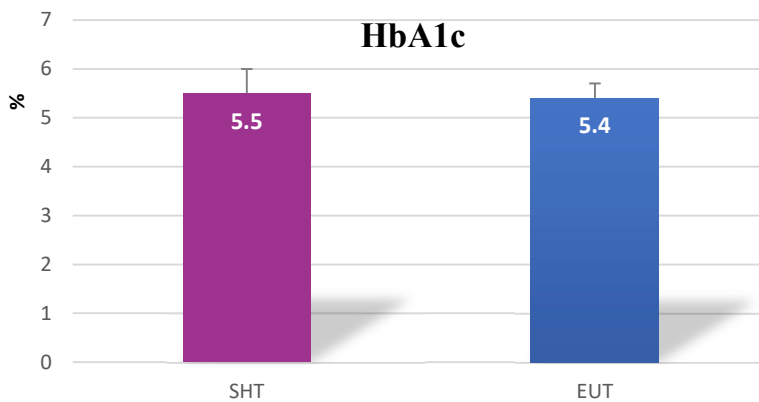
Grafikon 4.17 -Vrednosti glikemija u SHT i EUT grupi

Prosečna vrednost glikemije ispitanika u SHT grupi iznosila je 5.2 ± 0.7 mmol/L, dok je prosečna vrednost glikemije ispitanika u EUT grupi iznosila 5.3 ± 0.7 mmol/L, što nije statistički značajna razlika ($t=0.78$; $p=0.938$).



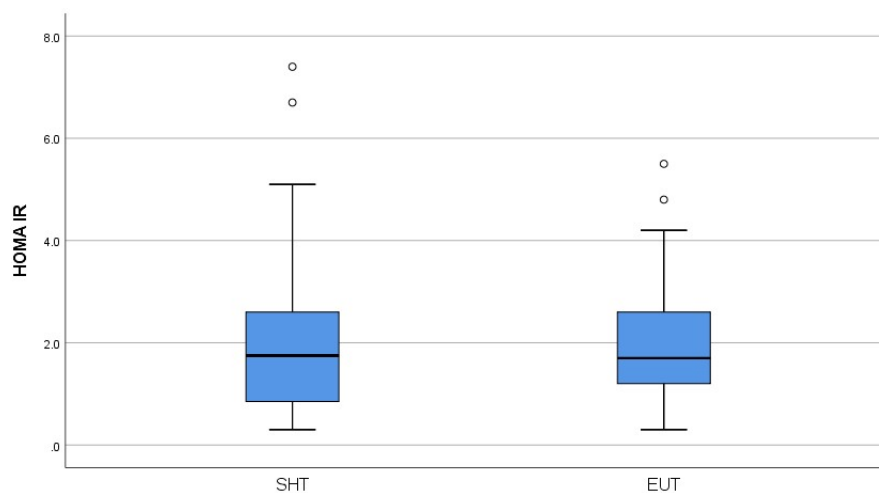
Grafikon 4.18- Vrednosti insulina u SHT i EUT grupi

Medijana vrednosti serumskog insulina kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 8.0 mIU/L (opseg 1.4-32.2 mIU/L), dok je medijana vrednosti serumskog insulina u EUT grupi iznosila 8.2 mIU/L (opseg 1.4-20.9 mIU/L), što nije statistički značajna razlika ($U=1324.0$; $p=0.522$).



Grafikon 4.19- Vrednosti HbA1c u SHT i EUT grupi

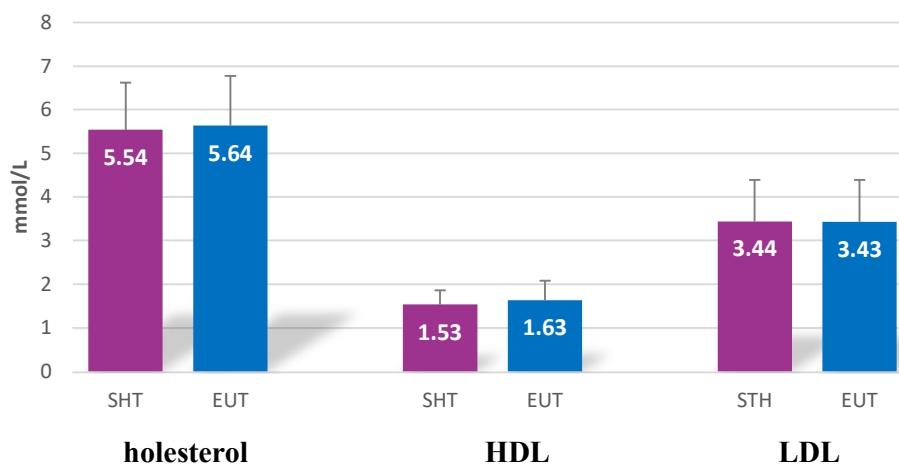
Prosečna vrednost HbA1c kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 5.5 ± 0.5 %, dok je prosečna vrednost HbA1c ispitanika u EUT grupi iznosila 5.4 ± 0.3 %, što nije statistički značajna razlika ($t=1.038$; $p=0.302$).



Grafikon 4.20 -Vrednosti HOMA IR u SHT i EUT grupi

Medijana HOMA IR indeksa kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 1.8 (opseg 0.3-7.4), dok je medijana HOMA IR indeksa u EUT grupi iznosila 1.7 (opseg 0.3-5.5), što nije statistički značajna razlika ($U=1364.0$; $p=0.694$).

4.1.8 Karakteristike lipidograma i CRP



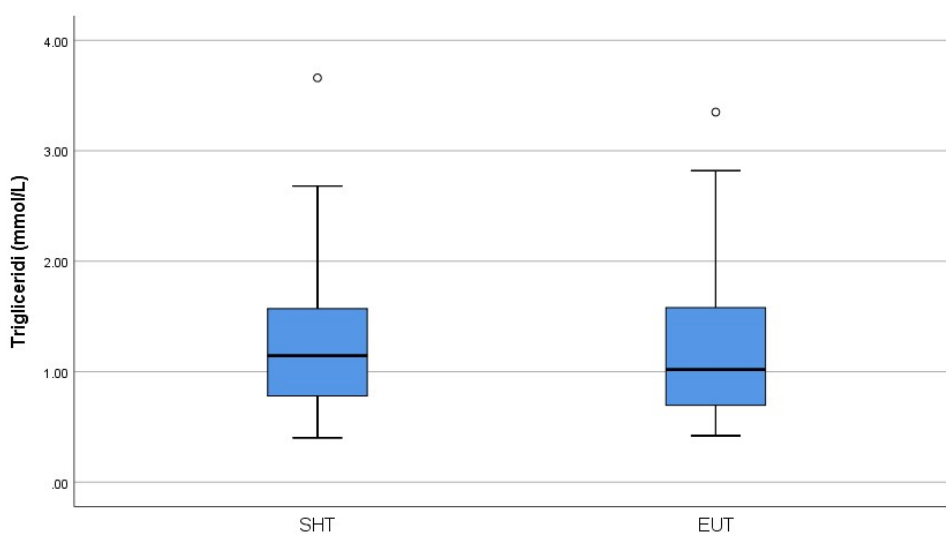
Grafikon 4.21–Ukupan holesterol, HDL-holesterol i LDL-holesterol u SHT i EUT grupi

Nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola i triglicerida grupama.

Prosečna vrednost holesterola kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 5.54 ± 1.08 mmol/L, dok je prosečna vrednost holesterola ispitanika u EUT grupi iznosila 5.64 ± 1.14 mmol/L, što nije statistički značajna razlika ($t=0.529$; $p=0.598$).

Prosečna vrednost HDL-holesterola kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 1.53 ± 0.33 mmol/L, dok je prosečna vrednost HDL-holesterola ispitanika u EUT grupi iznosila 1.63 ± 0.45 mmol/L, što nije statistički značajna razlika ($t=1.416$; $p=0.159$).

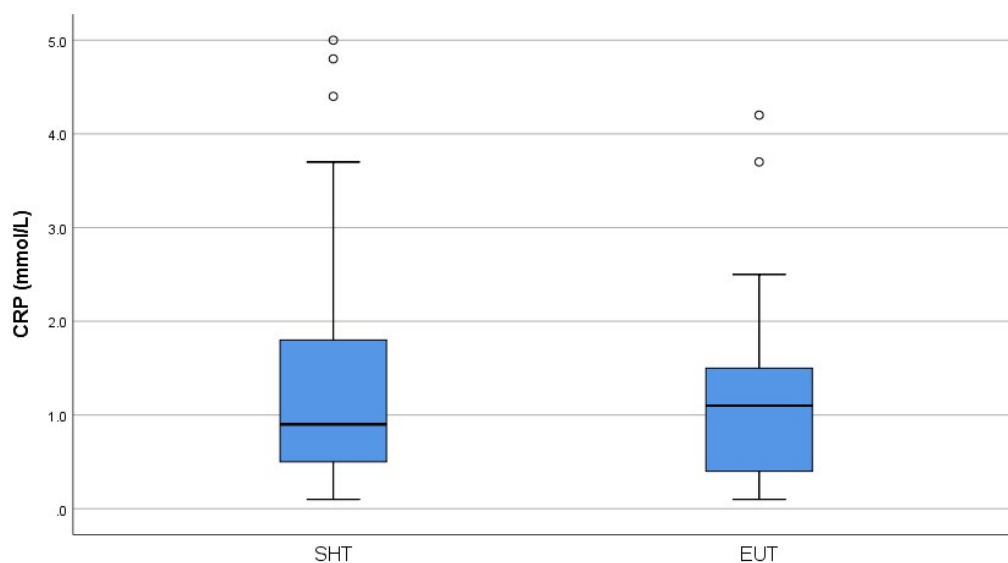
Prosečna vrednost LDL-holesterola kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 3.44 ± 0.95 mmol/L, dok je prosečna vrednost LDL-holesterola ispitanika u EUT grupi iznosila 3.43 ± 0.96 mmol/L, što nije statistički značajna razlika ($t=0.32$; $p=0.974$).



Grafikon 4.22 – Vrednosti triglicerida u SHT i EUT grupi

Medijana vrednosti serumskih triglicerida kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 1.14 mmol/L (opseg 0.4-3.66 mmol/L), dok je medijana vrednosti serumskih trigliceriga u EUT grupi iznosila 1.02 mmol/L (opseg 0.42-3.35 mmol/L), što nije statistički značajna razlika ($U=1748.0$; $p=0.246$).

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima CRP-a među grupama. Medijana vrednosti CRP-a kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 0.90 mg/L (opseg 0.1-5.0 mg/L), dok je medijana vrednosti CRP-a u EUT grupi iznosila 1.1 mg/L (opseg 0.1-4.22 mg/L), što nije statistički značajna razlika ($U=806.0$; $p=0.540$).



Grafikon 4.23 – Vrednosti CRP u SHT i EUT grupi

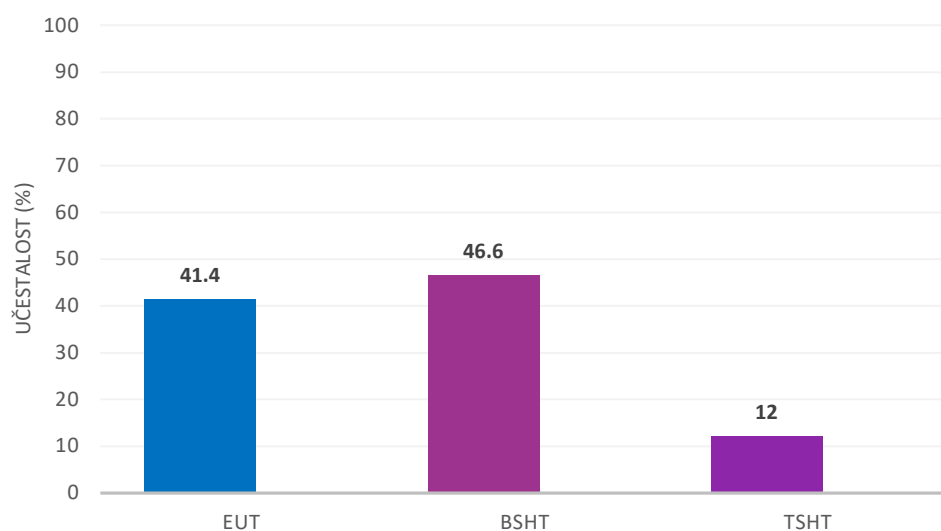
4.2 Podela SHT na podgrupe

Budući sa nije nađena statistički značajna razlika između SHT i EUT grupe ni u jednom antropometrijskom i biohemijskom parametru, a shodno rezultatima studija koje ukazuju sa porastom TSH raste i učestalost izmena u metaboličkom profilu i kardiovaskularni rizik, SHT grupa je podeljena u dve podgrupe na osnovu vrednosti TSH.

U prvoj podgrupi su bili ispitanici sa subkliničkom hipotireozom koji su imali TSH 4.2-10 mIU/L), nazvani blaga SHT (BSHT), a u drugoj ispitanici sa subkliničkom hipotireozom koji su imali TSH ≥ 10 mIU/ L (teža SHT- TSHT).

Tabela 4.3 -Distribucija ispitanika prema vrednosti TSH

TSH	SHT		EUT	
	n	%	n	%
0.4-4.2 mIU/L			55	41.4
4.2-10 mIU/L	62	46.6		
≥ 10 mIU/L	16	12.0		



Grefikon 4.24 – podela ispitanika na podgrupe

Tabela 4.4 -Antropometrijske i biohemijske karakteristike po podgrupama

varijable	EUT	BSHT	TSHT	p
	TSH			
	0.4-4.2 mIU/L	4.2-10 mIU/L	≥10 mIU/L	
Starost	49.8±14.8	49.5±16.4	46.2±16.4	0.704
Pol	53/2	58/4	16/0	0.724
ITM (kg/m ²)	25.2±4.9	25.8±5.0	24.8±4.8	0.728
OSK	0.81±0.06	0.82±0.07	0.81±0.09	0.622
Hipertenzija (%)	29.1	35.5	18.8	0.406
Sistolna TA (mmHg)	121±10	120±12	119±11	0.777
DijastolnaTA (mmHg)	75±8	75±8	76±7	0.972
Glikemija (mmol/L)	5.3±0.7	5.2±0.8	5.3±0.6	0.887
HbA1c (%)	5.4±0.3	5.5±0.5	5.5±0.4	0.586
Insulin (mIU/L)	8.2(1.4-20.9)	8.2(1.4-32.2)	7.3(1.4-22.2)	0.799
HOMA IR	1.7(0.3-5.5)	1.8(0.3-7.4)	1.7(0.3-5.1)	0,160
Holesterol (mmol/L)	5.64±1.14	5.53±1.07	5.54±1.13	0.871
HDL (mmol/L)	1.63±0.45	1.51±0.32	1.64±0.35	0.182
LDL (mmol/L)	3.43±0.96	3.46±0.94	3.34±1.03	0.904
Trigliceridi (mmol/L)	1.020(0.42-3.35)	1.17(0.40-3.66)	1.08(0.48-2.64)	0.461
CRP (mg/L)	1.1(0.1-4.2)	0.9(0.1-4.4)	1.0(0.1-5.0)	0.699
fT4 (pmol/L)	13.11±1.86	11.88±1.78	10.88±1.37	<0.001
fT3 (pmol/L)	3.94±0.46	3.98±0.50	3.96±0.47	0.946
fT3/fT4	0.31±0.048	0.35±0.070	0.37±0,063	0.001
TPOAt (IU/mL)	14.6(3-793.3)	271.2(4.0-7413.5)	396.4(15.3-8030)	<0.001
TgAt (IU/mL)	14.1(5.0-5000)	155.2(5.0-4995.1)	290.8(11-12498)	<0.001

Kada je SHT grupa podeljena na podgrupe (BSHT i TSHT) i dalje nije bilo statistički značajne razlike u starosti, antropometrijskim karakteristikama i biohemijskim karakteristikama ni između pogrupa subkliničke hipotireoze među sobom niti između pojedinih podgrupa subkliničke hipotireoze i EUT grupe (tabela 4.4).

U tiroidnom hormonskom statusu, postojala je statistički značajna razlika u vrednostima fT4 ($F=12.150$; $p<0.001$) i to, između EUT i BSHT grupe ($p=0.001$) i između EUT i TSHT grupe i EUT grupe ($p<0.001$), dok između BSHT i TSHT grupe nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima fT4 ($p=0.111$).

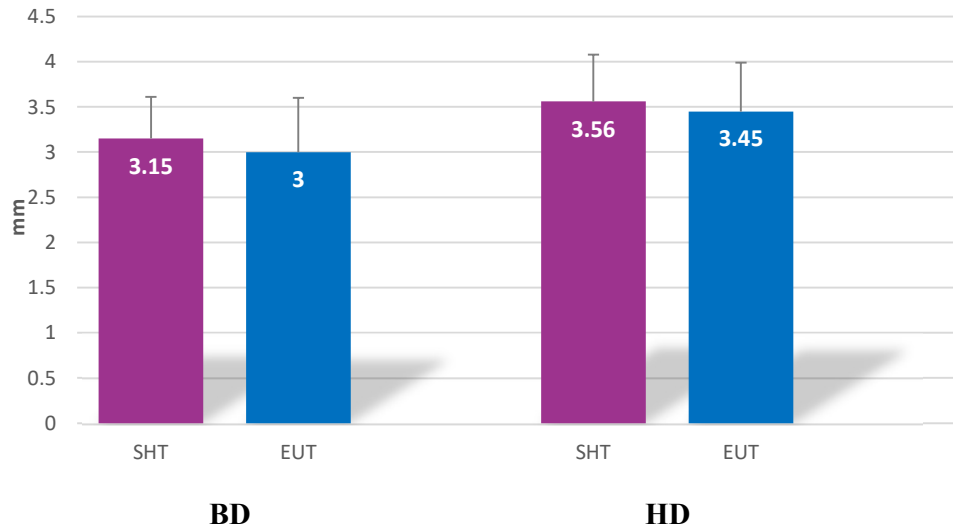
Vrednosti fT3 se nisu razlikovale među podgrupama kao ni između pojedinih podgrupa i EUT grupe. Postojala je statistički značajna razlika u odnosu fT3/fT4 ($F=7.888$; $p=0.001$) i to, između EUT i BSHT grupe ($p=0.011$) i između EUT i TSHT grupe ($p=0.002$), dok između BSHT i TSHT grupe nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima fT4 ($p=0.234$).

Postojala je statistički značajna razlika u vrednostima TPOAt ($\chi^2=44.934$; $p<0.001$) i to, između EUT i BSHT grupe ($p=0.011$) i između EUT i TSHT grupe ($p<0.001$), dok između BSHT i TSHT grupe nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima TPOAt ($p=0.533$). Postojala je statistički značajna razlika u vrednostima TgAt ($\chi^2=25.724$; $p<0.001$) i to, između EUT i BSHT grupe ($p<0.001$) i između EUT i TSHT grupe ($p<0.001$), dok između BSHT i TSHT grupe nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima TgAt ($p=0.815$).

4.3 Ispitivanje povezanosti funkcionalnih kardiovaskularnih promena i promena u tiroidnom hormonskom statusu

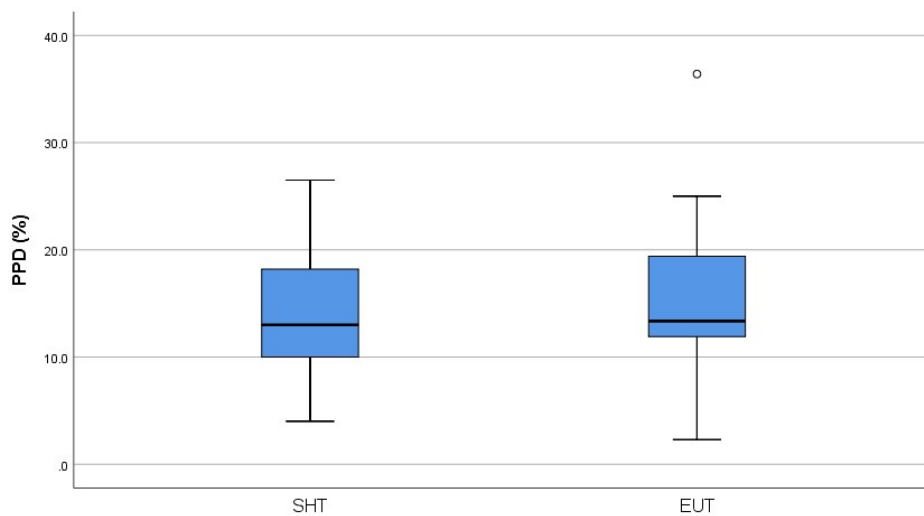
4.3.1 Ispitivanje protokom posredovane vazodilatacije

Protokom posredovana dilatacija ispitivana je kod 47 ispitanika (33 ispitanika iz SHT grupe i 14 ispitanika iz EUT grupe). I u SHT grupi i u EUT grupi dobijene su vrednosti protokom posredovane dilatacije koje su u okviru opsega zdrave populacije. Nije postojala statistički značajna razlika ni u bazalnom ni u "hiperemičnom" dijametru brahijalne arterije među grupama. Takođe, nije postojala razlika u protokom posredovanoj dilataciji između SHT i EUT grupe.



Grafikon 4.25 -Dijametri brahijalne arterije u miru i pri hiperemiji u SHT i EUT grupi
BD-bazalni dijametar brahijalne arterije; HD – „hiperemični“ dijametar brahijalne arterije;

Prosečan bazalni dijametar brahijalne arterije kod ispitanika u SHT grupi iznosio je 3.15 ± 0.46 mm, dok je prosečan bazalni dijametar brahijalne arterije ispitanika u EUT grupi iznosio 3.00 ± 0.06 mm, što nije statistički značajna razlika ($t=0.966$; $p=0.339$). Prosečan hiperemičan dijametar brahijalne arterije kod ispitanika u SHT grupi iznosio je 3.56 ± 0.52 mm, dok je prosečan hiperemičan dijametar brahijalne arterije ispitanika u EUT grupi iznosio 3.45 ± 0.54 mm, što nije statistički značajna razlika ($t=0.661$; $p=0.512$).



Grafikon 4.26 – Protokom posredovana dilatacija brahijalne arterije u SHT i EUT grupi
PPD-protokom posredovana dilatacija brahijalne arterije

Medijana PPD kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 13% (opseg 4-26.5%), dok je medijana PPD u EUT grupi iznosila 13.4% (opseg 2.3-36.4%), što nije statistički značajna razlika ($U=186.0$; $p=0.295$).

Primenom Pirsonovog i Spirmanovog (za TSH) koeficijenta korelacije ispitali smo povezanost tiroidnog hormonskog statusa sa protokom posredovanom dilatacijom u celokupnoj ispitivanoj populaciji.

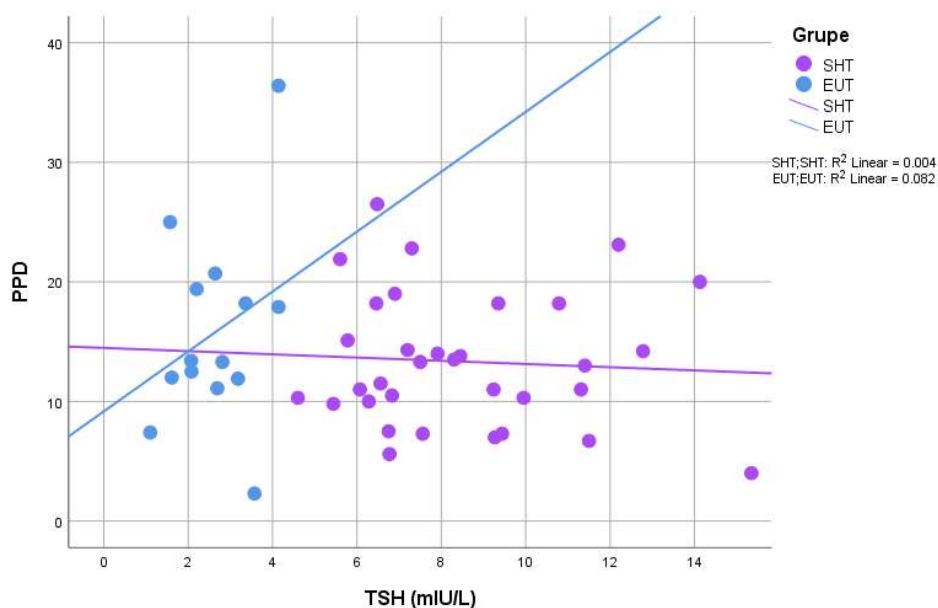
Tabela 4.5 – Povezanost tiroidnog hormonskog statusa svih ispitanika sa PPD

	korelacija	PPD
fT4	r	0.078
	p	0.612
fT3	r	0.111
	p	0.484
fT3/fT4	r	-0.026
	p	0.873
TSH	rho	-0.121
	p	0.417

Ne postoji statistički značajna korelacija između PPD i parametara tiroidnog hormonskog statusa, fT4, fT3, TSH kao ni fT3/fT4 odnosa (tabela 4.5).

Budući da je osnovna razlika u tiroidnom hormonskom statusu između osoba sa subkličkom hipotireozom i eutiroidnih osoba u vrednosti TSH, ispitali smo povezanost vrednosti TSH sa protokom posredovanom dilatacijom unutar podgrupa.

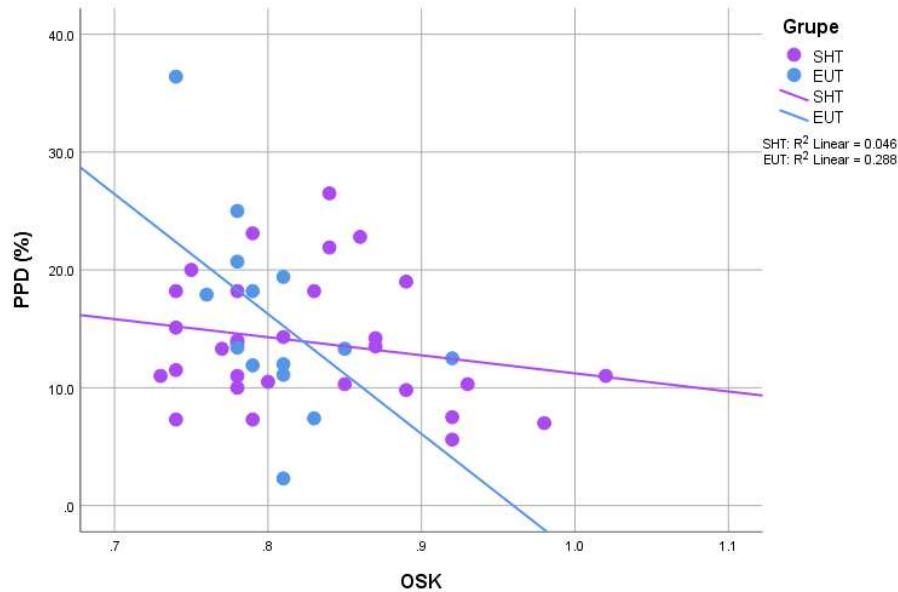
Ne postoji statistički značajna korelacija između vrednosti TSH i PPD unutar podgrupa; SHT grupa ($r=-0.064$; $p=0.723$), EUT grupa ($r=0.287$; $p=0.319$) (grafikon 4.27).



Grafikon 4.27– Povezanost PPD sa vrednostima TSH u SHT i EUT grupi.
(dijagram rasturanja sa regresionim linijama)

Tabela 4.6 - Univarijantna linearna regresija sa PPD brahijalne arterije kao zavisnom varijablom

Varijable	SHT grupa		EUT grupa	
	B	p	B	p
Starost	-0.108	0.097	-0.165	0.228
ITM	-0.21	0.917	-0.179	0.828
OSK	-15.355	0.256	-101.752	0.048
Hipertenzija	-0.62	0.764	1.153	0.813
Sistolna TA	-0.092	0.275	-0.284	0.175
Dijastolna TA	-0.162	0.216	-0.169	0.465
Pušači	-0.659	0.745	-1.470	0.796
Glikemija	-1.006	0.497	0.373	0.921
HbA1c	-1.805	0.494	-1.424	0.879
Insulin	0.059	0.719	0.478	0.393
HOMA IR	0.054	0.932	2.590	0.278
Holesterol	-0.364	0.674	-2.085	0.340
HDL	-3.759	0.249	-4.023	0.384
LDL	-0.132	0.894	-1.569	0.544
Trigliceridi	-0.300	0.831	-0.360	0.934
CRP	-0.764	0.121	1.836	0.165
ft4	0.172	0.771	-0.135	0.934
ft3	1.065	0.638	3.960	0.504
ft3/ft4	-5.568	0.737	91.566	0.254
TSH	-0.134	0.723	2.505	0.319
TPOAt	9.809	0.901	0.000	0.991



Grafikon 4.28 - povezanost PPD sa OSK u SHT i EUT grupi

Primenom univarijantne linearne regresije na pojedine grupe, sa PPD kao zavisnom varijablom, unutar SHT grupe nije nađena statistički značajna povezanost ni jednog parametra ispitivanja sa PPD. Unutar EUT grupe nađena je značajna povezanost jedino OSK sa PPD i to u inverznom odnosu ($B = -101.752$; $p = 0.048$), dok ovakva povezanost nije nađena u SHT grupi. Ispitanici EUT grupe sa porastom OSK imali su manju PPD (grafikon 4.28).

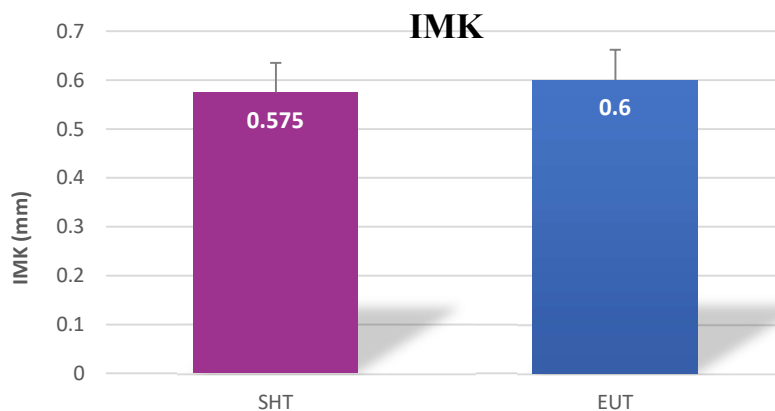
Zbog nepovoljnog broja ishoda i potencijalnih prediktora, multivarijantni modeli nisu rađeni.

4.3.2 Ispitivanje debljine intima-medija kompleksa

Tabela 4.7– Debljina IMK u SHT i EUT grupi

Varijabla	Grupe	as	sd	med	min	max	P
IMK dex (mm)	SHT	0.572	0.071	0.567	0.467	0.733	0.185
	EUT	0.594	0.068	0.567	0.467	0.800	
IMK sin (mm)	SHT	0.580	0.64	0.567	0.467	0.767	0.079
	EUT	0.606	0.65	0.600	0.500	0.767	
IMK (mm)	SHT	0.575	0.060	0.570	0.467	0.734	0.078
	EUT	0.600	0.062	0.600	0.484	0.767	

IMK- intima-medija kompleks (debljina)



Grafikon 4.29 -Debljina IMK u SHT i EUT grupi

Debljina IMK je merena kod 77 ispitanika (kod 41 ispitanika iz SHT grupe i 36 ispitanika iz EUT grupe). Obe grupe su imale debljinu IMK u opsegu očekivanih vrednosti za godine.

Nije postojala statistički značajna razlika u debljini IMK među grupama.

Prosečna debljina IMK kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 0.575 ± 0.60 mm, dok je prosečna debljina IMK ispitanika u EUT grupi iznosila 0.600 ± 0.062 mm, što nije statistički značajna razlika ($t=1.788$; $p=0.078$).

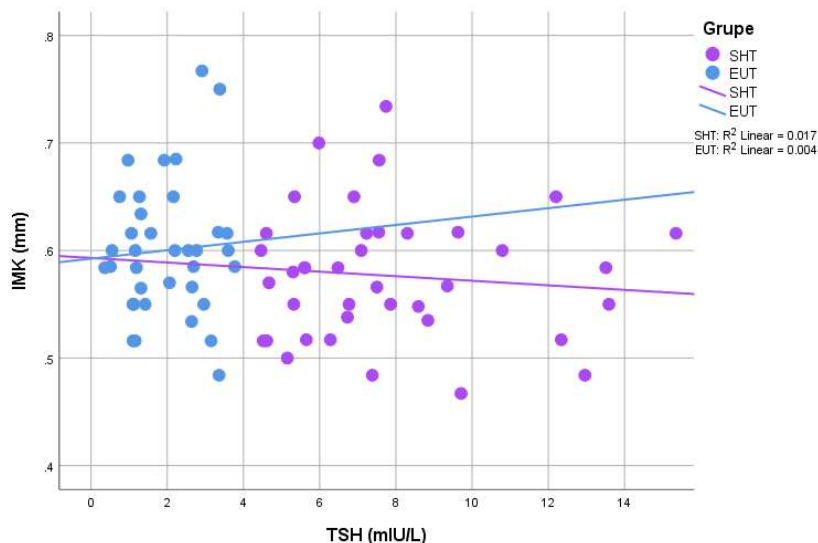
Primenom Pirsonovog i Spirmanovog (za TSH) koeficijenta korelacije ispitali smo povezanost tiroidnog hormonskog statusa sa debljinom IMK u celokupnoj ispitivanoj populaciji.

Ne postoji statistički značajna korelacija između debljine IMK i parametara tiroidnog hormonskog statusa, fT4, fT3, TSH kao ni fT3/fT4 odnosa (tabela 4.8).

Tabela 4.8 – Povezanost tiroidnog hormonskog statusa svih ispitanika sa debljinom IMK

	korelacija	IMK
fT4	r	-0.134
	p	0.257
fT3	r	-0.202
	p	0.093
fT3/fT4	r	-0.051
	p	0.681
TSH	rho	-0.174
	p	0.131

Ne postoji statistički značajna povezanost vrednosti TSH i IMK unutar samih grupa; SHT grupa ($r=-0.131$; $p=0.711$), EUT grupa ($r=0.064$; $p=0.711$).

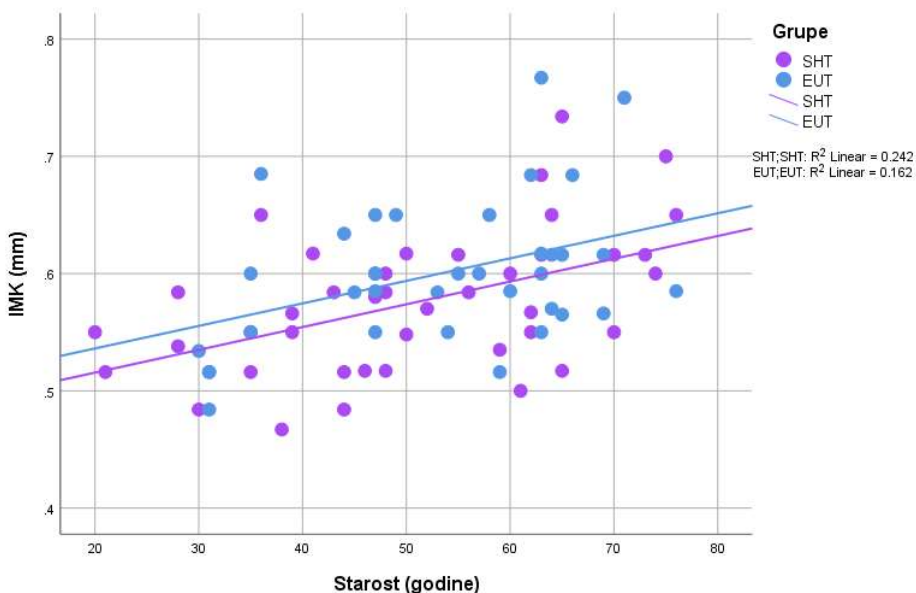


Grafikon 4.30 – Povezanost debljine IMK sa vrednostima TSH u SHT i EUT grupi

Tabela 4.9 - Univarijantna linearna regresija sa debljinom IMK kao zavisnom varijablom

Varijable	SHT grupa		EUT grupa	
	B	p	B	p
Starost	0.002	0.001	0.002	0.015
ITM	0.004	0.037	0.001	0.635
OSK	0.251	0.095	-0.193	0.344
Hipertenzija	-0.25	0.202	-0.015	0.499
Sistolna TA	0.001	0.113	0.001	0.260
Dijastolna TA	0.002	0.205	0.000	0.732
Pušači	-0.20	0.283	-0.008	0.719
Glikemija	0.050	0.001	-0.006	0.748
HbA1c	0.030	0.151	-0.715	0.480
Insulin	0.003	0.114	5.338	0.984
HOMA-IR	0.013	0.049	-0.001	0.919
Holesterol	0.008	0.369	0.003	0.739
HDL	-0.050	0.067*	0.003	0.912
LDL	0.013	0.185	-0.001	0.939
Trigliceridi	0.018	0.249	0.007	0.651
CRP	0.007	0.076*	0.000	0.955
ft4	-0.011	0.031	-0.004	0.472
ft3	-0.011	0.575	-0.044	0.088
ft3/ft4	0.168	0.256	-0.236	0.313
TSH	-0.002	0.414	0.004	0.711
TPOAt	-9.362	0.725	0.000	0.010

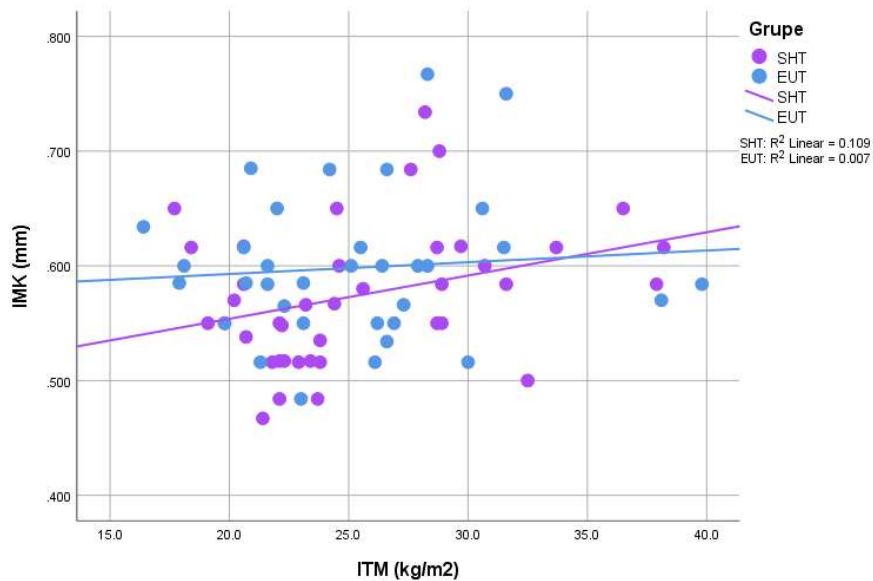
Primenom univarijantne linearne regresije na pojedine grupe, sa IMK kao zavisnom varijablom, u SHT grupi nađena je statistički značajna povezanost starosti, glikemije, HOMA IR i ft4. U EUT grupi nađena je značajna povezanost jedino starosti i visine TPOAt sa debljinom IMK (tabela 4.9).



Grafikom 4.31

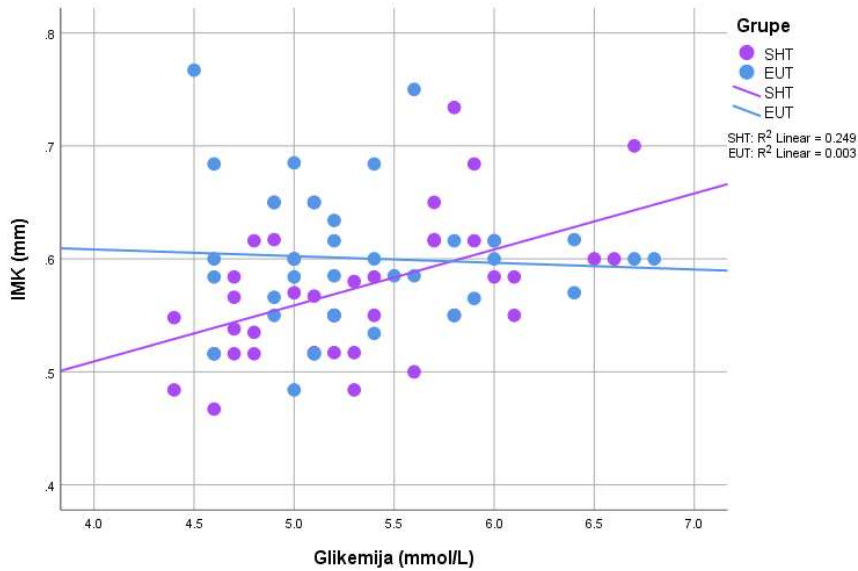
Povezanost debljine IMK sa godinama unutar SHT i EUT grupe

Postoji statistički značajna povezanost starosti sa debljinom IMK i u SHT grupi ($B=0.002$; $p=0.001$) i u EUT grupi ($B=0.002$; $p=0.015$). Sa porastom u godinama ispitanika u obe grupe, raste i debljina IMK.

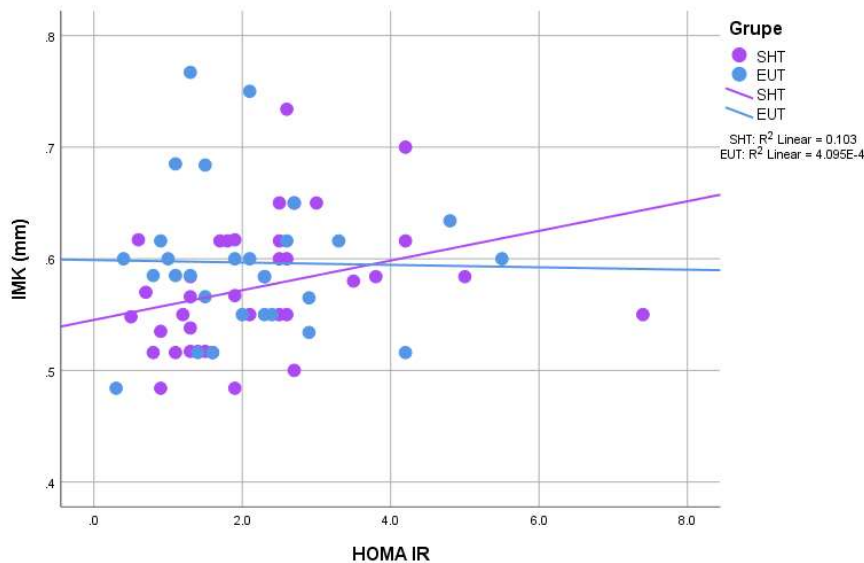


Grafikon 4.32 Povezanost debljine IMK sa IMT unutar SHT i EUT grupe

Postoji statistički značajna povezanost ITM sa debljinom IMK u SHT grupi ($B=0.004$; $p=0.037$), dok ova povezanost nije prisutna u EUT grupi ($B=0.001$; $p=0.635$). Sa porastom ITM u SHT grupi raste i debljina IMK, što nije slučaj u EUT grupi.



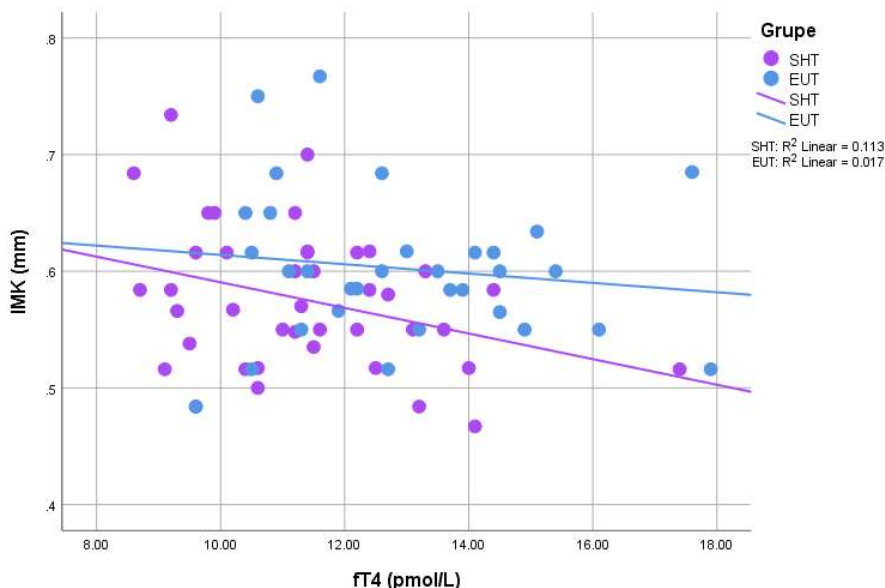
Grafikon 4.33 Povezanost debljine IMK sa glikemijom unutar SHT i EUT grupe



Grafikon 4.34 Povezanost debljine IMK sa HOMA IR unutar SHT i EUT grupe

Postoji statistički značajna povezanost visine glikemije sa debljinom IMK ($B=0.050$; $p=0.001$) i HOMA IR sa debljinom IMK ($B=0.013$; $p=0.049$) u SHT grupi, ali ne u EUT (glikemija: $B=-0.006$;

p=0,748; HOMA IR B=-0.001; p=0.919). Sa porastom vrednosti glikemije i HOMA IR u SHT grupi raste i debljina IMK, što nije slučaj u EUT grupi.



Grafikon 4.35 Povezanost debljine IMK sa fT4 unutar SHT i EUT grupe

Postoji statistički značajna povezanost vrednosti fT4 sa debljinom IMK i to u inverznom odnosu u SHT grupi (B=-0.011; p=0.031), ali ne i u EUT grupi (B=0.000; p=0.955). Sa porastom fT4 u SHT grupi smanjuje se debljina IMK, što se nije slučaj u EUT grupi.

Tabela 4.10 – Multivarijantna linearna regresija sa IMK kao zavisnom varijablom

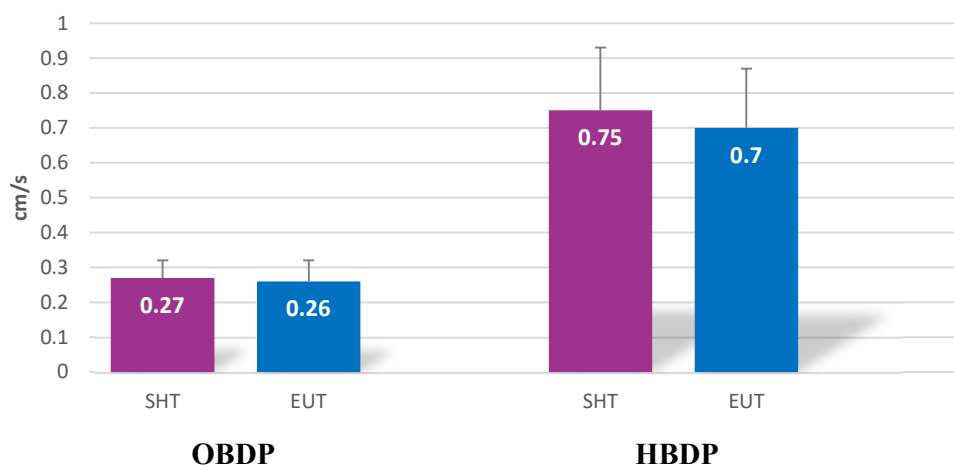
	B	p
Starost	0.001	0.198
ITM	0.001	0.607
fT4	-0.010	0.034
Glikemija	0.035	0.047

U multivarijantni linearni regresioni model sa IMK kao zavisnom varijablom u SHT grupi uključeni su oni prediktori koji su u univarijantnim modelima bili statistički značajni na nivou statističke značajnosti od 0,05. Model sadrži 4 prediktora prikazana u Tabeli 4.10. Variabla HOMA IR nije uključena u model zbog multikolinearnosti sa varijablom glikemija.

U multivarijantnom modelu statistički značajni prediktori viših vrednosti IMK u SHT grupi bili su: više vrednosti glikemije (B=0,035; p=0,047) i niže vrednosti fT4 (B0-0,010; p=0,034).

4.3.3 Ispitivanje koronarne rezerve protoka

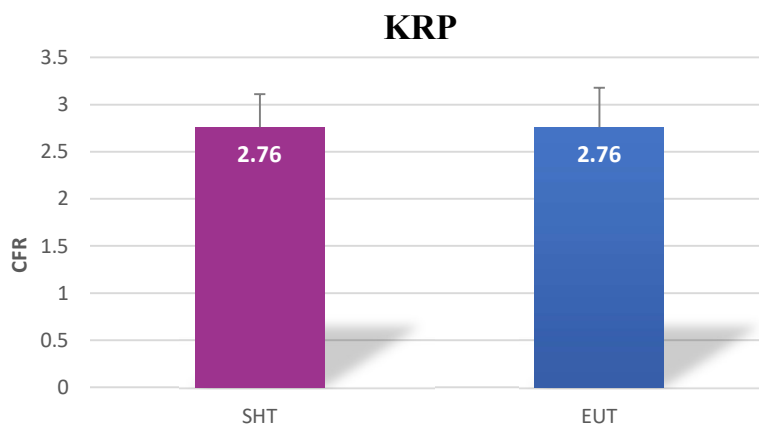
Merenje brzina dijastolnog protoka u LAD je izvršeno kod 50 ispitanika (32 iz SHT grupe i 18 iz EUT grupe). I u SHT grupi i u EUT grupi dobijene su vrednosti koronarne rezerve protoka koje su u okviru opsega zdrave populacije (KRP >2.0). Nije postojala statistički značajna razlika ni u osnovnoj ni u brzini dijastolnog protoka kroz levu prednju descendntnu koronarnu arteriju nakon hiperemije među grupama. Takođe, nije postojala razlika u koronarnoj rezervi protoka između SHT i EUT grupe.



Grafikon 4.36– Brzine dijastolnog protoka kroz LAD u osnovnom stanju i pri hiperemiji u SHT i EUT grupi

OBDP osnovna brzina dijastolnog protoka; HBDP –“hiperemična” brzina dijastolnog protoka;

Prosečna vrednost OBDP u LAD kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 0.27 ± 0.05 , dok je prosečna vrednost OBDP u LAD ispitanika u EUT grupi iznosila 0.27 ± 0.06 , što nije statistički značajna razlika ($t=0.846$; $p=0.402$). Prosečna vrednost HBDP u LAD kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 0.75 ± 0.18 , dok je prosečna vrednost HBDP u LAD ispitanika u EUT grupi iznosila 0.70 ± 0.17 , što nije statistički značajna razlika ($t=0.887$; $p=0.379$).



Grafikon 4.37 -Koronarna rezerva protoka u SHT i EUT grupi

Prosečna vrednost KRP za LAD kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 2.76 ± 0.35 , dok je prosečna vrednost KRP za LAD ispitanika u EUT grupi iznosila 2.76 ± 0.42 , što nije statistički značajna razlika ($t=0.002$; $p=0.999$).

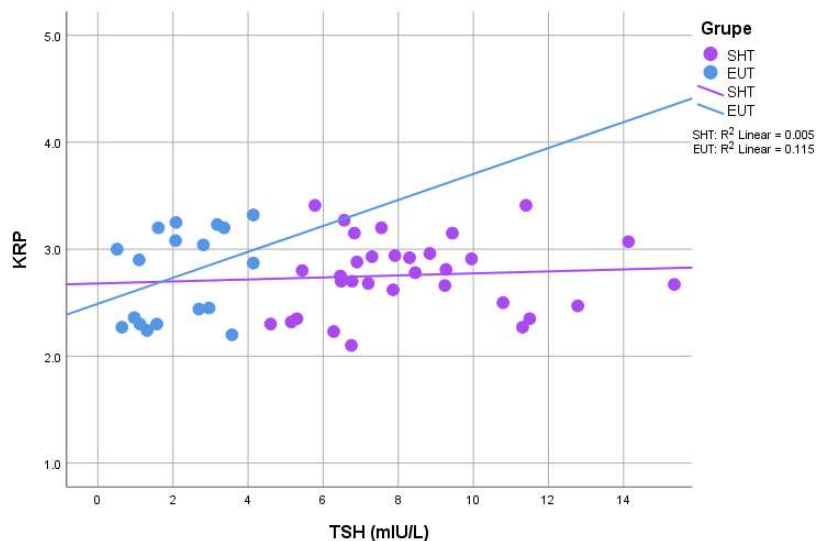
Primenom Pirsonovog i Spirmanovog (za TSH) koeficijenta korelacije ispitali smo povezanost tiroidnog hormonskog statusa sa koronarnom rezervom protoka u celokupnoj ispitivanoj populaciji.

Ne postoji statistički značajna korelacija između KRP i parametara tiroidnog hormonskog statusa, fT4, fT3, TSH kao ni fT3/fT4 odnosa (tabela 4.11).

Tabela 4.11 – Povezanost tiroidnog hormonskog statusa svih ispitanika sa KRP

	korelacija	KRP
fT4	r	0.082
	p	0.576
fT3	r	0.183
	p	0.235
fT3/fT4	r	0.023
	p	0.884
TSH	rho	0.091
	p	0.532

Takođe, ne postoji statistički značajna povezanost vrednosti TSH i KRP unutar SHT grupe ($r=0.071$; $p=0.698$) kao ni unutar EUT grupe ($r=0.338$; $p=0.169$) (grafikon 4.38).

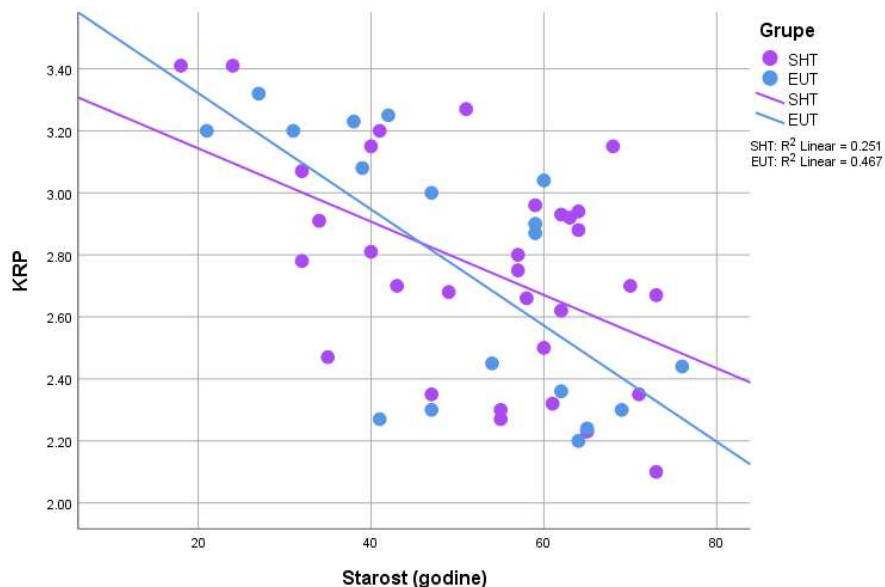


Grafikon 4.38 – Povezanost KRP sa vrednostima TSH unutar SHT i EUT grupe.

Tabela 4.12 - Univarijantna linearna regresija sa KRP za LAD kao zavisnom varijablom

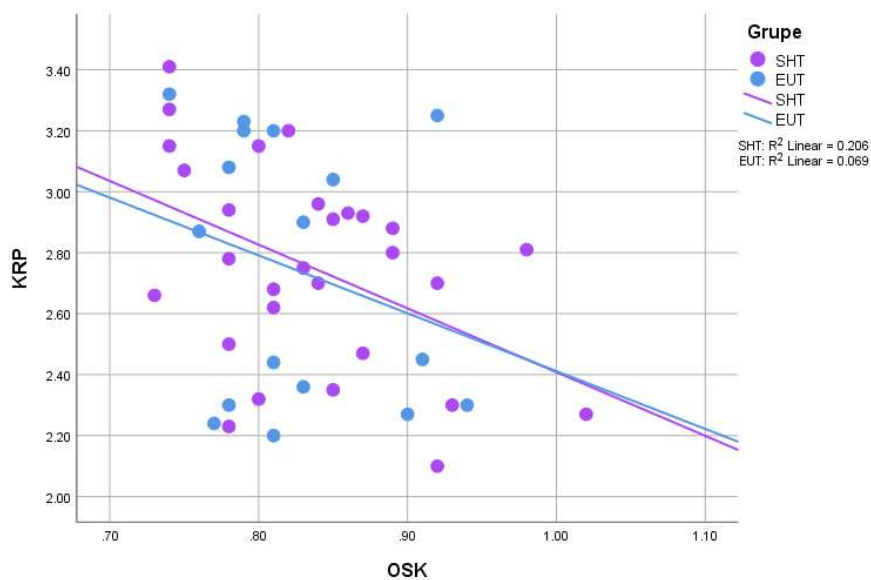
Varijable	SHT grupa		EUT grupa	
	B	P	B	p
Starost	-0,012	0,003	-0,019	0,002
ITM	-0,013	0,282	-0,018	0,610
OSK	-2,090	0,013	-1,897	0,307
Hipertenzija	0,249	0,045	0,362	0,075
Sistolna TA	-0,010	0,066	-0,013	0,192
Dijastolna TA	-0,010	0,231	-0,013	0,362
Pušači	-0,256	0,037	0,033	0,877
Glikemija	-0,249	0,006	-0,311	0,063
HbA1c	-0,357	0,021	-0,547	0,168
Insulin	-0,023	0,024	-0,013	0,629
HOMA.IR	-0,102	0,009	-0,116	0,326
Holesterol	-0,165	0,005	-0,179	0,056
HDL	-0,077	0,701	-0,334	0,082
LDL	-0,160	0,028	-0,166	0,153
Trigliceridi	-0,195	0,020	0,146	0,496
CRP	-0,008	0,798	-0,043	0,815
ft4	0,038	0,337	-0,016	0,810
ft3	0,057	0,693	0,340	0,216
ft3/ft4	-0,790	0,496	4,873	0,150
TSH	0,009	0,698	0,121	0,169
TPOAt	<0,001	0,802	0,001	0,124

Primenom univarijantne linearne regresije na pojedine grupe, sa KRP kao zavisnom varijablom, unutar SHT grupe nađena je statistički značajna povezanost starosti, glikemije, HbA1c, insulina, HOMA IR, holesterola, LDL i triglicerida sa KRP, dok je unutar EUT grupe nađena značajna povezanost KRP samo sa starošću i holesterolom (tabela 4.12).



Grafikon 4.39 - povezanost KRP sa starošću u SHT i EUT grupi

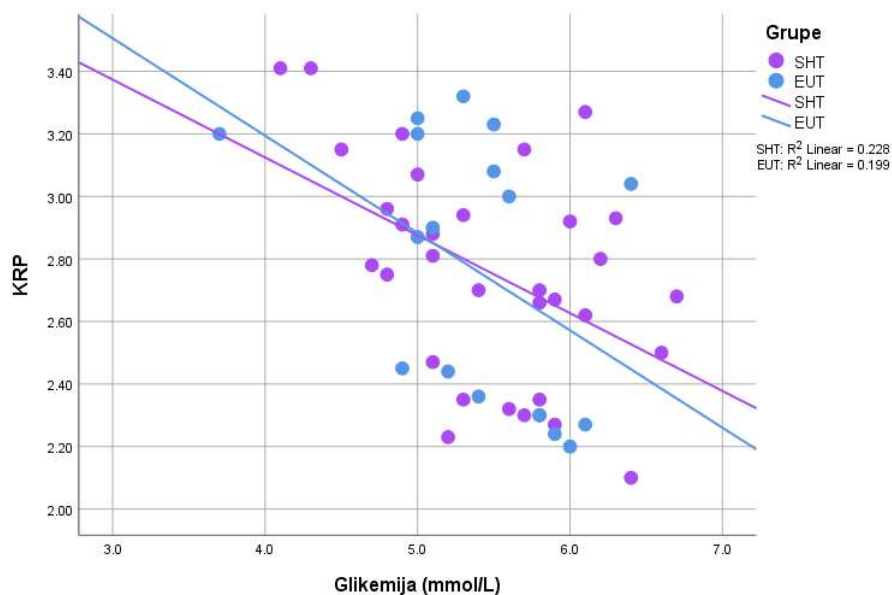
Postoji statistički značajna povezanost starosti sa KRP u inverznom odnosu i unutar SHT grupe ($B=-0.012$; $p=0.003$) i unutar EUT grupe ($B=-0.019$; $p=0.02$). U obe grupe se sa porastom godina smanjuje KRP.



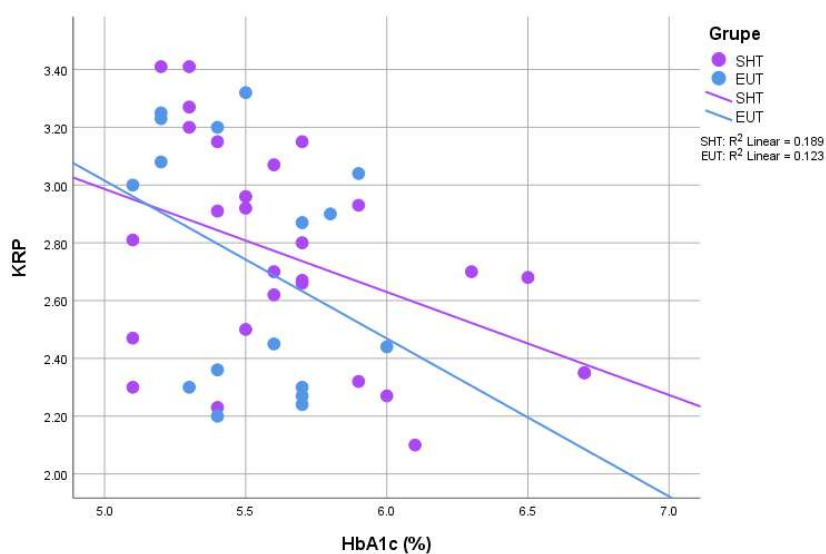
Grafikon 4.40 – povezanost KRP sa OSK u SHT i EUT grupi

Postoji statistički značajna inverzna povezanost OSK sa KRP unutar SHT grupe ($B=-2.090$; $p=0.013$), dok ova povezanost nije prisutna unutar EUT grupe ($B=-1897$; $p=0.307$). Sa porastom OSK u SHT grupi smanjuje se KRP, što nije slučaj u EUT grupi.

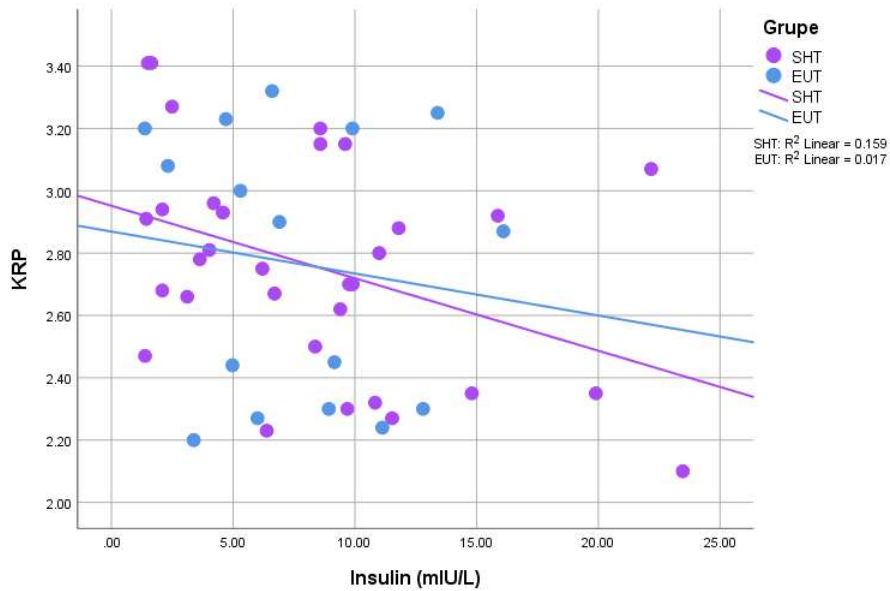
Takođe, postoji statistički značajna inverzna povezanost svih ispitivanih markera glikoregulacije sa KRP u SHT grupi (glikemija: $B=-0.249$; $p=0.006$; HbA1c: $B=-0.357$; $p=0.021$; insulin: $B=-0.023$; $p=0.024$; HOMA IR: $B=-0.102$; $p=0.009$), ali ne i u EUT grupi (glikemija: $B=-0.311$; $p=0.063^*$; HbA1c: $B=-0.547$; $p=0.168$; insulin: $B=-0.013$; $p=0.629$; HOMA IR: $B=-0.116$; $p=0.326$). (grafikoni 4.41- 4.44).



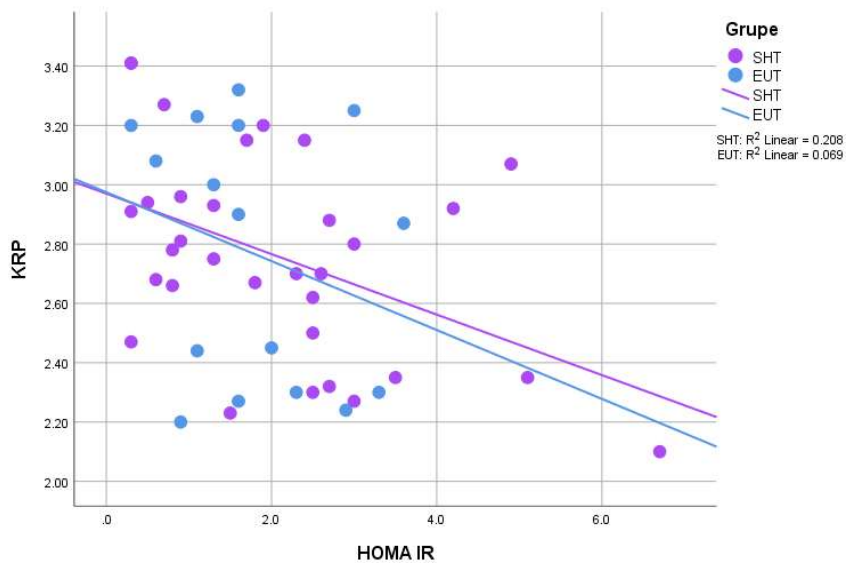
Grafikon 4.41 – povezanost KRP sa glikemijom u SHT i EUT grupi



Grafikon 4.42 – povezanost KRP sa HbA1c u SHT i EUT grupi

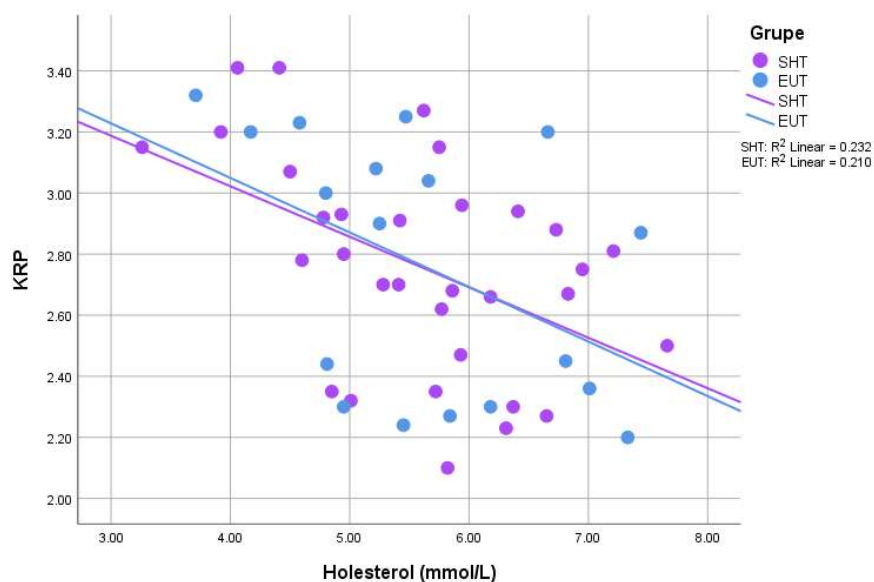


Grafikon 4.43 – povezanost KRP sa insulinom u SHT i EUT grupi



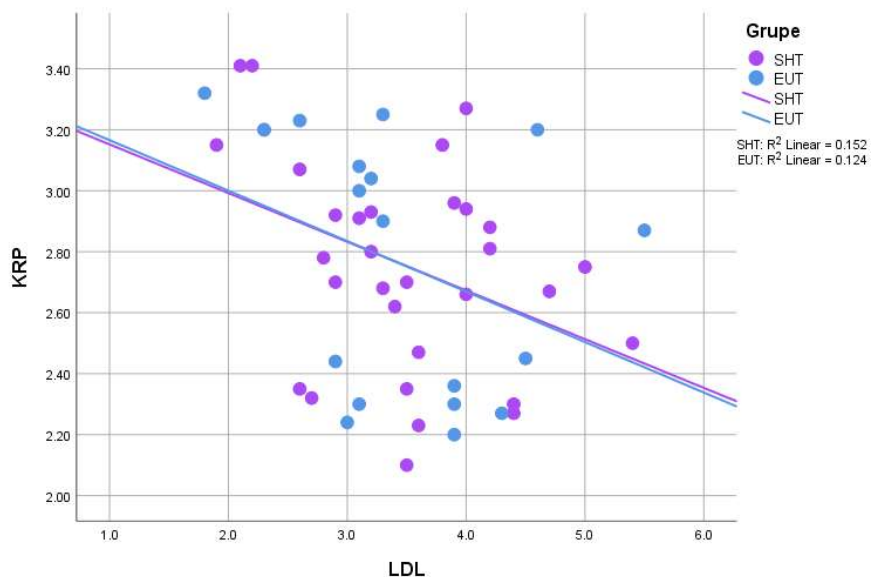
Grafikon 4.44 – Povezanost KRP sa HOMA IR u SHT i EUT grupi

Sa porastom vrednosti glikemije, HbA1c, insulina i HOMA IR u SHT grupi smanjuje se KRP, što nije slučaj u EUT grupi.



Grafikon 4.45– Povezanost KRP sa ukupnim holesterolom u SHT i EUT grupi

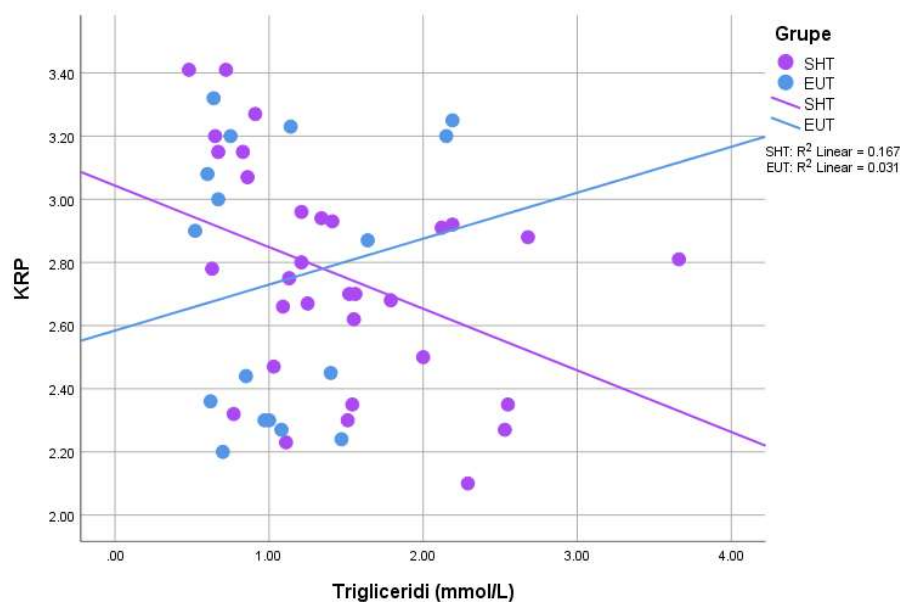
Postoji i statistički značajna povezanost vrednosti ukupnog holesterola sa KRP i to u inverznom odnosu i u SHT ($B=-0.165$; $p=0.005$) i u EUT grupi ($B=-0.179$; $p=0.056$). Sa porastom ukupnog holesterola i u SHT i u EUT grupi smanjuje se KRP.



Grafikon 4.46 - Povezanost KRP sa LDL holesterolom u SHT i EUT grupi

LDL holesterol je pokazao značajnu inverznu povezanost sa KRP u SHT grupi ($B=-0.160$; $p=0.028$), ali ne i u EUT grupi ($B=-0.166$; $p=0.153$). Sa porastom LDL holesterola u SHT grupi smanjuje se KRP.

Trigliceridi su pokazali statistički značajnu inverznu povezanost sa KRP u SHT grupi ($B=-0.195$; $p=0.020$), ali ne i u EUT grupi ($B=0.146$; $p=0.496$). Sa porastom triglicerida u SHT grupi smanjuje se KRP.



Grafikon 4.47 - Povezanost KRP sa trigliceridima u SHT i EUT grupi

Zbog nepovoljnog broja ishoda i potencijalnih prediktora, multivarijantni modeli nisu rađeni.

Kada je SHT grupa podeljena na podgrupe (BSHT i TSHT), ni podgrupe među sobom ni pojedine podgrupe i EUT grupa se nisu razlikovali ni u protokom posredovanoj dilataciji brahijalne arterije ($p=0.534$), debljini IMK ($F=1.823$; $p=0.169$); kao ni u koronarnoj rezervi protoka ($F=0.205$; $p=0.816$).

Tabela 4.13 – Vrednosti PPD, debljine IMK i KRP po podgrupama

varijable	EUT	BSHT	TSHT	p
	TSH			
	0.4-4.2 mIU/L	4.2-10 mIU/L	≥10 mIU/L	
PPD (%)	13.5(2.3-36.4)	11.5(5.6-26-5)	13.6(4.0-23.1)	0.534
IMK (mm)	0.60±0.06	0.58±0.06	0.56±0.05	0.169
KRP	2.76±0.42	2.78±0.33	2.68±0.42	0.816

5 Diskusija

Ispitivanje povezanosti subkliničke hipotireoze i kardiovaskularnih faktora rizika predstavlja i dalje veliki izazov sa jedne strane zbog kompleksnosti same HHT osovine, a sa druge zbog preklapanja metaboličkih karakteristika koje se mogu javiti i u subkliničkoj hipotireozu, a istovremeno predstavljaju i faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Ako uzmemo u obzir da klinički manifestna hipotireoza menja metaboličke parametre u pravcu koji favorizuju kardiovaskularne događaje, očekivano je razmišljati da li i subklinička hipotireoza može dovesti do istih izmena, ali u manjem obimu. Međutim, postojanje konstantnog balansa HHT osovine sa primarnim ciljem održavanja po svaku cenu urednih i stabilnih vrednosti fT3, dovodi u pitanje prethodne zaključke. Jer, ako je jedina uočljiva karakteristika subkliničke hipotireoze porast TSH koji je kompenzatorna, prva stepenica u održavanju stabilnog fT3, nameće se zaključak da se na ciljnim tkivima ništa ne menja, jer je priliv fT3 ostao identičan onome koji je bio kada je TSH bio niži. Na osnovu velikog broja studija i meta-analiza sprovedenih u poslednjih dvadeset godina, jasno je da SHT ima donekle povećan rizik za kardiovaskularne bolesti, kardiovaskularni mortalitet i, moguće, ukupni mortalitet (76,180–184), ali patofiziološki mehanizmi uključeni u ovu pojavu tek treba da budu definisani. Veliki broj studija jeste našao promene u različitim metaboličkim parametrima kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, ali ove opservacije ne govore o eventualnoj kauzalnosti promena. Opservacija da postoji razlika u nekim metaboličkim parametrima kod osoba sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na zdravu populaciju, ne znači samo po sebi, da je subklinička hipotireoza uzrok tome. Sa druge strane, postoji i veliki broj studija koje ovu razliku ne nalaze. Raznolikost rezultata studija koje su se bavile istim temama upravo upućuje na zaključak da neka veza između subkliničke hipotireoze i rizika za kardiovaskularne bolesti postoji, ali da je ona verovatno daleko složenija od proste razlike u vrednostima TSH.

Ako pođemo od činjenice da je dijagnoza subkliničke hipotireoze biohemijska, da se zasniva na nalaženju povišenog TSH u prisustvu urednih vrednosti tiroidnih hormona, jasno je da dijagnozu subkliničke hipotireoze treba postavljati sa oprezom, jer različita fiziološka stanja, kao i druga oboljenja mogu promeniti HHT osovinu, odnosno dovesti do prolaznog povećanja TSH sa jedne strane strane, a sa druge, sa starenjem dolazi do prirodnog porasta TSH koje ne dovodi do povećanja kardiovaskularnog mortaliteta KVB (51–53). Potvrdu da naši pacijenti zaista imaju subkliničku hipotireozu, a da nije registrovana samo fluktuacija TSH u okviru intraindividualne varijacije, našli smo u ponovljenom merenju vrednosti tiroidnih hormona najmanje četiri nedelje od inicijalnog merenja i u činjenici da su kod najvećeg procenta pacijenata nađena i visoka tiroid-specifična (TPOAt i TgAt) antitela.

Budući da je podela ispitanika učinjena prema vrednosti TSH, očekivano je da su se grupe značajno razlikovale po visini TSH. U našoj studiji, TSH nije imao normalnu rasporedu, medijana vrednosti serumskog TSH kod ispitanika u SHT grupi iznosila je 7.22 mIU/L (4.37-20.8 mIU/L), a u EUT grupi 2.07 mIU/L (0.36-4.14 mIU/L), što je očekivano statistički značajna razlika ($p < 0.001$).

U nastanku hipotireoze kompenzatorni mehanizmi HHT osovine igraju značajnu ulogu, te je prva sledeća očekivana promena u tiroidnom hormonskom statusu, nakon porasta TSH, smanjenje cirkulišućih vrednosti tiroksina. Osnova ove promene leži u pojačanom dejstvu D2 koja vrši konverziju tiroksina u trijodtironin na periferiji, a njeno pojačano dejstvo uzrokovano je višim vrednostima TSH koji ima stimulatornu ulogu na ovu dejodinazu. U našem istraživanju, i vrednosti ukupnog i vrednosti slobodnog tiroksina su u SHT grupi bile značajno niže nego u EUT grupi (fT4 11.7 ± 1.7 pmol/L prema 13.1 ± 1.9 pmol/L, $p < 0.001$; T4 91.0 ± 17.1 nmol/L prema 102.6 ± 19.5 nmol/L, $p = 0.001$). dok se vrednosti i slobodnog i ukupnog T3 nisu značajno razlikovale među grupama (fT3

3.97±0.49 pmol/L prema 3.94±0.46 pmol/L, p=0.758; T3 1.80±0.38 nmol/L prema 1.74±0.35 nmol/L, p=0.463). Ovakvi rezultati su takođe očekivani jer i definicija subkliničke hipotireoze i uopšte subkliničkih formi bolesti podrazumeva stanje u kom su pokrenuti kompenzatorni mehanizmi, pre nego što je do promene došlo na periferiji, a sa ciljem preveniranja promena u krajnjem produktu osovine. Sa aspekta HHT osovine, obzirom na njenu veliku senzitivnost, vrednosti fT3 na periferiji u subkliničkoj hipotireozu ostaju nepromenjene, u najvećoj meri zaslugom pojačanog dejstva D2 ali i zbog TSH-indukovanog povećanja sinteze i sekrecije T3 iz štitaste žlezde.

Zbog ovakvih izmena u pojedinim parametrima tiroidne osovine kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, očekivano je da je došlo i do promene odnosa fT3/fT4. Odnos fT3/fT4 predstavlja senzitivniji marker promena u tiroidnoj osovini jer, nakon izmene TSH, može pokazati trend promene tiroidnog hormonskog statusa u situaciji u kojoj su i fT3 i fT4 još uvek u referentnom opsegu. Ovaj odnos pokazuje koja količina fT3 cirkuliše na 1 pmol/L fT4, što je bitna informacija zbog toga što apsolutna vrednost fT4 nije dovoljno informativna. U našem istraživanju, našli smo značajnu razliku u odnosu fT3/fT4 među grupama. U SHT grupi, vrednost fT3/fT4 je bila značajno veća nego u EUT grupi (0.35±0.07 prema 0.31±0.05, p=0.001), što predstavlja dodatni dokaz o ispravnosti postavljene dijagnoze subkliničke hipotireoze za pojedinačnog pacijenta. To znači da je došlo do prvih kompenzatornih izmena u HHT osovini koje se ogledaju u porastu odnosa fT3/fT4 te da viša vrednost TSH u datom slučaju ne predstavlja samo „set point“ individualne HHT osovine.

Obzirom da je najčešći uzrok klinički manifestne, a samim tim i subkliničke hipotireoze autoimunski (Hashimoto) tiroiditis, u SHT grupi je nađena znatno veća učestalost pozitivnih tiroid-specifičnih At u odnosu na EUT grupu (TPOAt 77.3% prema 12 %, p<0.001; TgAt 60.9 % prema 39.1 %, p<0.001). Takođe, u SHT grupi nađene su značajno više vrednosti ovih At u odnosu na EUT grupu (TPOAt 315.5IU/mL (4.0-8030) prema 14.6 IU/mL (0.3-793.3), p<0.001; TgAt 227.0 IU/mL (5.0-12498.3) prema 14.1 IU/mL (5.0-5000.0), p<0.001), što takođe potvrđuje našu dijagnozu. Iz rezultata se vidi da u SHT grupi postoje ispitanici koji nemaju povišena tiroid-specifična At kao i da u EUT grupi postoje ispitanici koji imaju visoka TPOAt i/ili TgAt. Uprkos visokoj senzitivnosti eseja za detekciju tiroid-specifičnih At postoje pacijenti sa hipotireozom i autoimunskim tiroiditisom kod kojih nisu detektovana povišena tiroid-specifična At. Ovakav tiroiditis se naziva seronegativni autoimunski tiroiditis, koji u komparaciji sa klasičnim autoimunskim tiroiditisom sa pozitivnim TPOAt i TgAt pokazuje donekle blaži klinički tok (185). Sa druge strane iako visoko specifična za autoimunski tiroiditis TPOAt se mogu naći u cirkulaciji čak i u do 12% zdrave populacije dok TgAt koja su manje specifična se mogu javiti i u još većem procentu (44,186,187).

Promene u fT3/fT4 odnosu, veća učestalost tiroid-specifičnih antitela i njihove više vrednosti u SHT grupi ne predstavljaju samo karakteristike ove grupe, već nam daju i potvrdu dijagnoze. Ispravnost postavljene dijagnoze ovako suptilnog poremećaja na nivou HHT osovine kakav je subklinička hipotireoza je od presudnog značaja za dalje ispitivanje mogućeg uticaja ovih promena na kardiovaskularni sistem.

Naše dve grupe su bile usklađene po godinama. Prosečna starost ispitanika iz SHT grupe je bila 48.1±16.4 godinu, dok je prosečna starost ispitanika u EUT grupi iznosila 49.8±14.8 godina (t=0.364; p=0.717). Ovo životno doba ispitanika i usklađenost po godinama nam je omogućilo da u velikoj meri isključimo godine kao uzročni faktor eventualnih promena na kardiovaskularnoj mreži.

Grupe su bile usklađene i po polu. Naime, i u jednoj i u drugoj grupi veliku većinu ispitanika su činile žene, čak 94.9 % u SHT grupi i 96.4 % u EUT grupi, što se takođe nije značajno razlikovalo (Fisherov test tačne verovatnoće; p=1,000). Ovako velika razlika u distribuciji prema polu u našem istraživanju ne odražava stvarno stanje u opštoj populaciji, u kojoj najveći broj studija pokazuje prevalencu subkliničke hipotireoze kod žena 6-10%, a u muškaraca 2-4% uz porast prevalencije sa godinama, izraženije kod žena do 15-18% (40–45). Uopšte, tiroidne bolesti su značajno češće kod

žena nego kod muškaraca sa prevalencom koja je 2-10 puta veća u žena nego u muškaraca (188) te u tom svetlu možemo očekivati i da je subklinička hipotireoza u sličnom rangu češća kod žena u odnosu na muškarace. Obzirom da je istraživanje usmereno na blagi, biohemijski poremećaj u tiroidnoj funkciji koji je najčešće oligo- ili asimptomatski, jedan od verovatnih razloga za ovakvu distribuciju učestalosti polova u našem istraživanju je taj što se žene češće i redovnije javljaju na preventivne preglede i daju veći značaj mogućim početnim simptomima poremećaja.

Telesni sastav, telesna masa i tiroidni hormonski status su blisko povezani. Tiroidni hormoni regulišu bazalni metabolizam, termogenezu i igraju važnu ulogu u metabolizmu lipida i glukoze, unosu hrane i oksidaciji masti. Gojazni ljudi sa zdravom štitastom žlezdom imaju tendenciju aktivacije HHT osovine i karakterišu se višim serumskim TSH i tiroidnim hormonima u serumu (189,190). Sa druge strane, klinički manifestna hipotireoza dovodi do smanjenja bazalnog metabolizma i termogeneze, akumulacije hijaluronske kiseline i smanjenja bubrežnog protoka što dovodi do retencije vode u organizmu koji je glavni razlog uvećanja telesne mase. Usporena peristaltika i hronična konstipacija kao i psihomotorna usporenost i smanjena fizička aktivno doprinose takođe ovom porastu težine. Iako neki radovi sugerišu da čak i mali porast TSH u okviru normalnih vrednosti može da bude povezan sa dobijanjem u telesnoj masi (191), studije koje su se bavile telesnom masom u subkliničkoj hipotireozu ne nalaze njen porast u ovih pacijenata u odnosu na eutiroidne osobe (192,193). I naši ispitanici se nisu razlikovali u telesnoj masi (SHT 71.9 ± 15.5 kg prema EUT 69.6 ± 15.1 kg, $t=0.833$; $p=0.407$), telesnoj visini (SHT 167.7 ± 7.6 cm prema EUT 165.8 ± 6.9 cm, $t=1.455$; $p=0.148$), indeksu telesne mase (SHT 25.6 ± 4.9 kg/m² prema EUT 25.2 ± 4.9 kg/m², $t=0.379$; $p=0.705$), obimu struka, obimu kukova i odnosu obima struka i kuka (SHT 0.82 ± 0.07 prema EUT 0.81 ± 0.06 cm, $t=0.756$; $p=0.451$). Obe grupe su imale ITM lako preko gornje granice za normalnu uhranjenost. Studija Tuzcu i saradnika (120), ima rezultate slične našim, s tim što su njihovi ispitanici bili mlađi (SHT 34.6 ± 13.7 prema EUT 39.3 ± 13.3 godina). U populacionoj studiji Lai i saradnika, takođe nije bilo značajne razlike u ITM (24.3 ± 3.6 prema 24.3 ± 3.3 kg/m²) i obimu struka (80.8 ± 10.3 prema 80.7 ± 9.6) između osoba sa SHT i eutiroidnih osoba (194).

U našem istraživanju nismo pronašli statistički značajnu razliku u učestalosti hipertenzije između SHT i EUT grupe. Hipertenziju je imalo 25 (32.1%) ispitanika u SHT grupi i 16 (29.1%) ispitanika u EUT grupi ($\chi^2=0.133$; $p=0.716$). Međutim, populaciona studija Lai i saradnika (194) nalazi značajno veću učestalost hipertenzije kod osoba sa SHT u odnosu na eutiroidne osobe (SHT 42.16 %prema EUT 33.2%, $p=0.015$). Takođe nismo našli razliku u visini sistolnog ni dijastolnog pritiska među grupama. Svi naši ispitanici su imali uredne vrednosti i sistolnog i dijastolnog pritiska. Ovakvi nalazi se slažu sa podacima iz većine populacionih studija (164,165,194,195) iako postoje manje studije koje su pokazale više vrednosti dijastolnog krvnog pritiska (196,197) kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom. Takođe, u svojoj meta-analizi Cai i saradnici su našli povezanost subkliničke hipotireoze za višim vrednostima i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Jedno od obrazloženja za ovakve nalaze bi mogao biti broj ispitanika koji je bio mali u studijama koje su pokazale više vrednosti dijastolnog pritiska, a sa druge strane, meta-analiza je obuhvatila sedam studija preseka te zbog velikog broja podataka, i minimalne razlike u vrednostima pritiska mogu da dobiju na značajnosti. Naši ispitanici su u SHT grupi imali sistolni pritisak 119 ± 12 mmHg, dok je prosečni sistolni pritisak ispitanika u EUT grupi iznosio 121 ± 10 mmHg, što u našem istraživanju nije bilo statistički značajno ($t=0.592$; $p=0.555$). Sa druge strane, u meta analizi Cai i saradnika, razlika u sistolnom pritisku od 1.89 mmHg (opseg 0.98-2.80) je pravila statistički značajnu razliku (IP 95% $P<0.05$). Isto važi i za dijastolni pritisak, u našem istraživanju prosečni dijastolni pritisak ispitanika u SHT grupi iznosio je 76 ± 7 mmHg, dok je prosečni dijastolni pritisak ispitanika u EUT grupi iznosio 75 ± 8 mmHg, što nije statistički značajna razlika ($t=0.207$; $p=0.836$), dok je u meta-analizi Cai i saradnika razlika od 0.75 mmHg (opseg 0.24-1.27) pravila statistički značajnu razliku (IP 95%; $p<0.05$). Trajanje hipertenzije se jeste značajno razlikovalo među grupama, medijana trajanja HTA u

SHT grupi iznosila je 10 godina, dok je u EUT grupi iznosila 3 godine ($U=67.5$; $p=0.001$). Ispitanici sa SHT su značajno duže imali HTA. Razlog za ovakav nalaz nije jasan, obzirom da nije bilo razlike u starosti pacijenata kao jednog od razloga koji bi mogao da objasni različito trajanje hipertenzije. Takođe nije bilo razlike u načinu regrutovanja ispitanika. Jedno od mogućih objašnjenja bi moglo biti da se osobe iz EUT grupe češće javljaju na rutinske lekarske preglede te im je ranije ustanovljena hipertenzija. Naši rezultati sugerišu da, i ako bi postojala uzročna veza između subkliničke hipotireoze i kardiovaskularnih bolesti, malo je verovatno da bi bila posredovana krvnim pritiskom.

Znamo da pušenje predstavlja jedan od vodećih kardiovaskularnih faktora rizika i ima jednu od glavnih uloga u razvoju aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Štetan uticaj pušenja na funkciju endotela poznat je dugo. Još 1992. godine su Celemajer i saradnici pokazali negativan efekat pušenja na protokom posredovanu dilataciju brahijalne arterije (198). Pušenje izaziva oksidativni stres, negativno utiče na funkciju trombocita, fibrinolizu, inflamaciju niskog stepena i vazomotornu funkciju. Svi ovi proaterogeni efekti udvostručuju 10-godišnji rizik od fatalnih događaja kod pušača u poređenju sa nepušačima. Interesantna je da je ovakav efekat potentniji kod osoba ženskog pola. Smrtnost od kardiovaskularnih bolesti veća je kod pušača žena u odnosu na muške pušače, a žene pušači pokazuju 25% veći rizik od razvoja koronarne bolesti u odnosu na muškarace pri istoj izloženosti duvanskom dimu (199). U našem istraživanju nije bilo značajne razlike u navikama u pušenju između SHT i EUT grupe. Kod ispitanika u SHT grupi pušača je bilo 21.8%, bivših pušača 12.8%, nepušača 10.9% dok je u EUT grupi bilo 31% pušača, 10.9% bivših pušača i 63.6% nepušača ($\chi^2=0.299$; $p=0.861$) te smo pretpostavili da, iako sa značajnim efektom na funkciju endotela, pušenje neće imati ulogu u eventualnoj razlici u funkcionalnim kardiovaskularnim promenama među grupama.

Tiroidni hormoni imaju značajnu ulogu u glukoznom metabolizmu i homeostazi glukoze. Njihova uloga je utoliko kompleksnija jer zahvaljujući tkivno specifičnoj regulaciji metabolizma tiroidnih hormona zbog različite zastupljenosti pojedinih dejodinaza u tkivima, javlja se i lokalna specifičnost njihovog delovanja i lokalna specifičnost obrasca aktivacije ciljnih gena te tiroidni hormoni u različitim tkivima istovremeno mogu delovati i kao insulinski agonisti i insulinski antagonisti.

Obzirom da je u subkliničkoj hipotireozii nivo fT_3 na periferiji nepromenjen, ovakva dejstva su malo verovatna u osoba sa subkliničkom hipotireozom. U našem istraživanju, ispitanici iz SHT i EUT grupe nisu se razlikovali u markerima glukozne homeostaze (glikemija 5.2 ± 0.7 mmol/L, prema 5.3 ± 0.7 mmol/L, $p=0.938$; bazalna insulinemija 8.0 mIU/L (1.4-32.2) prema 8.2 mIU/L (1.4-20.9), $p=0.522$; HbA1c $5.5 \pm 0.5\%$, prema $5.4 \pm 0.3\%$, $p=0.302$; HOMA IR 1.8 (0.3-7.4), prema 1.7 (0.3-5.5), $p=0.694$). Ovo je u skladu sa drugim studijama koje takođe ne nalaze razliku u vrednostima glikemija između osoba sa SHT i eutiroidnih osoba (68,194). U našoj studiji nismo našli ni značajnu razliku između vrednosti HbA1c među grupama za razliku od Indijske studije, sprovedene na 200 ispitanika (100 osoba sa SHT i 100 eutiroidnih osoba) koja jeste našla značajnu razliku u vrednosti HbA1c među grupama (SHT $5.70 \pm 0.35\%$ vs $5.26 \pm 0.17\%$) (200).

Maratou i saradnici takođe nisu našli značajnu razliku u nivoima glukoze, ali su za razliku od nas, našli više vrednosti bazalne insulinemije i više vrednosti HOMA IR (1.99 ± 0.13 prema 1.27 ± 0.16 , $P < 0.05$) kod osoba sa SHT u odnosu na eutiroidne osobe (118). U svojoj studiji Vyakaranam i saradnici su takođe našli značajno više vrednosti bazalne insulinemije (9.07 ± 3.41 μ U/ml prema 5.28 ± 2.18 μ U/ml; $P < 0.001$) i više vrednosti HOMA IR (2.03 ± 0.95 prema 1.05 ± 0.45 , $p < 0.001$) u osoba sa SHT u odnosu na eutiroidne (115). U našoj studiji, nivo insulina (SHT 8.0 mIU/L (1.4-32.2), prema EUT 8.2 mIU/L (1.4-20.9), $p=0.522$) i HOMA IR (SHT 1.8 (0.3-7.4) prema EUT 1.7 (0.3-5.5); $p=0.694$) se nisu razlikovali među grupama. Razlika u rezultatima se jednim delom možda može objasniti činjenicom da su u studiji Vyakaranam i saradnici vrednosti TSH u SHT grupi bile značano više (SHT 14.20 ± 5.23 mIU/L) prema EUT 2.24 ± 1.43 mIU/L) od vrednosti TSH u SHT grupi naše studije (SHT 7.22 mIU/L (4.37-20.8) prema EUT 2.07 mIU/L (0.36-4.14 mIU/L)). U studiji Maratou

i saradnici TSH u SHT grupi je bio bliži našem, ali i dalje viši (TSH 8.92 ± 1.31 mIU/L), ali je postojala i značajna razlika u godinama između SHT i EUT grupe (SHT 49 ± 3 prema EUT 40 ± 3 godine). Takođe, opisane studije su izvedene na manjem broju ispitanika (Maratou i saradnici 13 osoba sa SHT i 21 eutiroidna osoba, Vyakaran i saradnici 30 osoba sa SHT i 30 sa urednim tiroidnim hormonskim statusom). Interesantno je i zapažanje da je u ovim studijama insulin imao normalnu raspodelu za razliku od naše studije.

Sa druge strane postoje studije koje nisu našle značajnu razliku u HOMA IR između SHT osoba i osoba sa urednim tiroidnim hormonskim statusom kao što je slučaj sa studijom Tuzcu i saradnika koja je imala broj ispitanika sličan nama, 77 osoba sa SHT i 80 eutiroidnih osoba (HOMA IR SHT 1.98 ± 1.25 prema 1.74 ± 0.8) (120). U kineskoj populacionoj studiji Lai i saradnika takođe nije bilo značajne razlike u vrednostima HOMA IR između SHT i eutiroidne grupe, s tim da su vrednosti njihovog HOMA IR bile više, i u rangu za insulinsku rezistenciju, i u grupi SHT i u eutiroidnoj grupi, čak više kod eutiroidnih u odnosu na osobe sa subkličnom hipotireozom (SHT 2.53 prema EUT 2.97)(194). Slični rezultati su nađeni i u manjoj studiji na kuvajtskim ženama kod kojih takođe nije bilo značajne razlike u vrednostima HOMA IR između žena sa SHT i eutiroidnih (2.85 ± 0.64 prema 2.54 ± 0.64 $P > 0.05$), ali su u obe grupe vrednosti HOMA IR prelazile granicu koja označava insulinsku rezistenciju (121). Obzirom da na vrednosti glikemije, insulina i insulinsku rezistenciju značajno utiče telesna masa i navike u ishrani, moguće je da su razlike u ITM i različita etnička pripadnost sa osobenim navikama u ishrani kod ispitanika u različitim studijama mogle delom da utiču na razliku u rezultatima studija.

Tiroidni hormoni imaju značajan uticaj na metabolizam lipida, a ovaj uticaj je najvidljiviji u klinički manifestnim oblicima bolesti. Međutim, opservacione studije koje su se bavile serumskim lipidima u subkličnoj hipotireozu su nekonzistentne. U studiji preseka koja je obuhvatila oko 7000 ispitanika, Vierhapper i saradnici su pokazali jasno više vrednosti ukupnog holesterola kod osoba sa klinički manifestnom hipotireozom, ali nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima holesterola, HDL, LDL holesterola i triglicerida između osoba sa subkličnom hipotireozom i eutiroidnih osoba (103) što je u skladu sa rezultatima studije Bella i saradnika sprovedenoj na 1432 australiske žene (45). Sa druge strane, takođe velike studije, kao što je studija preseka Canarisa i saradnika iz 2000 godine ili studija Walsh i saradnika iz 2005. godine pokazuju statistički značajno više vrednosti ukupnog holesterola i LDL holesterola kod osoba sa vrednostima TSH 5.1-10 mIU/L (43,95). Rodondi i saradnici u svojoj populacionoj studiji takođe nalaze više vrednosti ukupnog holesterola (68), a Lai i saradnici više vrednosti triglicerida i niži HDL holesterol (194) kod osoba sa subkličnom hipotireozom u odnosu na eutiroidne osobe. U populacionoj studiji Huestona i saradnika inicijalno su nađene više vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida kod osoba sa SHT u odnosu na eutiroidne osobe, ali nakon usklađivanja grupa prema starosti, rasi, polu, upotrebi lekova za snižavanje lipida, vrednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL holesterola i triglicerida se više nisu razlikovale među grupama (201). U studiji preseka koja je obuhvatila 2799 dobrodržućih osoba 70-79 godina crne i bele rase nađene su značajno više vrednosti ukupnog holesterola u oba pola, obe rase (202) U našem istraživanju nismo našli statistički značajnu razliku u vrednostima pojedinih komponenti lipidograma među grupama (grafikoni 4.21 i 4.22) što je takođe u skladu i sa drugim manjim studijama (196). U obe grupe vrednosti ukupnog holesterola su bile lako iznad gornje granice referentnog opsega.

Postoji više potencijalnih razloga za ovako različite rezultate opservacionih studija vezano za nivoe lipida kod pacijenata sa subkličnom hipotireozom. U prvom redu to je starost ispitivanih populacija, etnička pripadnost, pol, stepen i eventualno dužina trajanja subklične hipotireoze. Treba imati na umu da insulinska rezistencija, koja je takođe potencijalno prisutna u subkličnoj hipotireozu, i sama može dovesti do povećanja vrednosti LDL holesterola. Takođe, poznato je i negativno dejstvo pušenja na lipidogram.. Postoje studije koje pokazuju da je LDL holesterol oko 30% viši kod pušača sa hipotireozom u odnosu na nepušače koji imaju hipotireozu (203). Jedan od

načina da se prevaziđu ovakva pitanja je usklađivanje grupa prema insulinskoj rezistenciji i pušačkim navikama.

U svim navedenim studijama koje su se bavile lipidima kod osoba sa narušenim tiroidnim hormonskim statusom, uticaj SHT na lipidogram uvek je pripisivan dejstvu tiroidnih hormona. U poslednje vreme postoje studije koje ukazuju na povezanost TSH sa holesterolom i trigliceridima, nezavisno od tiroidnih hormona. U populacionoj studiji koja je obuhvatila preko 3600 osoba Wang i saradnici su ispitali uticaj TSH, nezavisno od tiroidnih hormona, na lipidogram. Nakon logaritamske transformacije vrednosti holesterola i triglicerida, našli su značajno povećanje vrednosti log-holesterola i log-triglicerida sa povećanjem vrednosti TSH čak i unutar referentnog opsega. Odnos ostaje statistički značajan i nakon usklađivanja grupa prema tiroidnim hormonima, zbog čega je zaključeno da postoji značajna pozitivna korelacija između nivoa TSH i holesterola i nivoa TSH i triglicerida koji su nezavisni od nivoa tiroidnih hormona (204). Nekonzistentni rezultati opservacionih studija i dalje ostavljaju otvoreno pitanje narušenosti lipidograma u diskretno promenjenoj HHT osovini, tim pre što i intervencione studije pokazuju oprečne rezultate terapije levotiroksinom na lipidogram osoba sa subkličnom hipotireozom (102,205–207).

Visokosenzitivni CRP (hs-CRP) se danas smatra senzitivnim markeom kardiovaskularnog rizika. Veliki broj studija sprovedenih pre dvadesetak godina su pokazale da merenje hs-CRP-a može pomoći u identifikaciji nivoa rizika za KVB i kod naizgled zdravih ljudi. Naime, čak i u okviru referentnog opsega, pokazano je da sa porastom vrednosti CRP-a ka gornjoj granici referentnog opsega kod inače zdravih ljudi, raste i rizik za kardiovaskularne događaje te da vrednosti CRP-a u gornjem delu referentnog opsega kod inače zdravih ljudi mogu predvideti budući rizik od kardiovaskularnih događaja, čak i kada su nivoi holesterola u prihvatljivom opsegu (208,209). Danas postoji preporuka da se vrednosti hs-CRP-a <1 mg/L, 1-3 mg/L i >3 mg/L g/L posmatraju kao indikatori nižeg, srednjeg ili višeg relativnog kardiovaskularnog rizika (210)

U našoj studiji nismo našli statistički značajnu razliku u vrednostima CRP-a između grupa (SHT 0.9 mg/L (0.1-5.0) prema 1.1 mg/L (0.1-4.22), $p=0.540$), a u obe grupe vrednosti CRP-a su bile u nivou niskog relativnog rizika za kardiovaskularne bolesti (u EUT grupi vrednosti su granične za srednji relativni kardiovaskularni rizik). Izostanak razlike u vrednostima CRP-a između osoba sa subkličnom hipotireozom i osoba opisan je i u drugim studijama (121,136–138). U studiji Lee i saradnika koja je ispitala CRP i lipidni profil u različitim stepenima poremećaja tiroidne funkcije (hipertireoza, subklična hipertireoza, subklična hipotireoza, hipotireoza) nije nađena značajna razlika u vrednostima CRP-a među grupama (u studiju je bilo uključeno 190 osoba sa subkličnom hipotireozom i 100 eutiroidnih kontrola) (136). Hueston i saradnici koji su koristili podatke iz baze Nacionalne ankete o zdravlju i ishrani (NHANES) 1999-2002, takođe nisu našli značajnu razliku u vrednostima CRP-a između osoba sa SHT i eutiroidnih osoba koje (138). Druge studije nalaze više vrednosti CRP-a kod osoba sa subkličnom hipotireozom. Tuzcu i saradnici su u svojoj studiji, koja je po broju ispitanika slična našoj, našli značajnu razliku u vrednosti CRP (SHT 4.2 ± 0.8 mg/L prema 1.05 ± 0.3 , $p=0.0001$). U njihovom istraživanju nađena je i značajna razlika u vrednostima insulinemije, ali ne i u HOMA IR, zatim u vrednostima ukupnog i LDL holesterola što bi eventualno moglo da bude osnova za više vrednosti CRP-a (120). U duplo slepoj placebo kontrolisanoj studiji Christ-Crain i saradnika iz 2003. godine koja je uključila 60 osoba sa SHT i 40 eutiroidnih kontrola nađena je značajna razlika u vrednostima CRP između grupa ($p=0.022$), koji nije korelirao sa vrednostima tiroidnih hormona, a nakon uvođenja levotiroksina nije došlo do značajne promene u vrednostima CRP-a (134). U populacionoj studiji Kvetny i saradnika iz 2004 godine koja je uključila 212 ispitanika, nađene su značajno više vrednosti CRP-a u SHT grupi u odnosu na eutiroidne osobe (135). Tumačenje CRP-a kao proinflatarnog markera predstavlja verovatno jedan od najvećih izazova u istraživanjima upravo zbog njegove višestruke uloge u organizmu, njegovih različitih izoformi koje mogu da imaju pro- i antiinflatarno dejstvo i polimorfizma njegovih gena. Mnogi faktori, kao što su starost, pol, pušački status, telesna težina, vrednosti lipida, krvni pritisak mogu uticati na bazalne vrednosti CRP-a. Kao reaktant akutne faze i vrlo senzitivni marker akutne

inflamacije može da odražava privremeno lako inflamatorno stanje, a ne hroničnu inflamaciju niskog stepena zbog čega se mora tumačiti sa oprezom.

Nakon podele SHT grupe na podgrupe (BSHT i TSHT) i njihovog međusobnog poređenja kao i poređenja EUT grupe sa svakom podgrupom, i dalje nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednoj vrednosti antropometrijskih i metaboličkih parametara. Dobijene su značajne razlike u parametrima tiroidnog hormonskog statusa i tiroid-specifičnim At među grupama (tabela 4.4). Ovi rezultati se moraju posmatrati sa rezervom, budući da je broj ispitanika u grupi sa TSH >10 mIU/L relativno mali i iznosi 16 (12%), a to je grupa koja bi, eventualno, mogla da napravi značajniju razliku (67). Ipak, ovakva učestalost je u skladu sa epidemiološkim studijama koje pokazuju da je učestalost teže forme subkliničke hipotireoze oko 10 % (44,211).

Endotelna disfunkcija je prepoznata kao rani i modulirajući proces u patofiziologiji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti koja se najčešće kvantifikuje protokom posredovanom vazodilatacijom (PPD). PPD predstavlja endotel-zavisnu relaksaciju arterije, (najčešće brahijalne arterije) uzrokovanu povećanim protokom krvi. Ultrazvučna procena protokom posredovane dilatacije brahijalne arterije je često korišćena, neinvazivna metoda za procenu endotel-zavisnog odgovora na rastezanje (shear-stress), predstavlja marker povećanog kardiovaskularnog rizika (212) i korelira sa oštećenjem endotel-zavisne relaksacije u koronarnim arterijama (213).

U našem istraživanju vrednosti PPD u obe grupe su se kretale u rangu vrednosti zdrave populacije (214) i nismo našli statistički značajnu razliku u PPD između grupa (SHT 13% (4-26.5) prema EUT 13.4% (2.3-36.4), $p=0.295$). Ovakav rezultat se može naći i u još nekim studijama koje su merile PPD kod osoba sa subkliničkom hipotireozom. Cabral i saradnici u svojoj studiji koja je uključila 21 osobu sa SHT i 21 osobu sa urednim tiroidnim hormonskim statusom, takođe nisu našli značajnu razliku u PPD (16.1(8.8%) prema 20.6 (11.2%)) među grupama (160).

Međutim, više je studija koje nalaze značajnu razliku u PPD između osoba sa SHT i eutiroidnih osoba. Studija Cikima i saradnika koja je uključila 25 osoba sa subkliničkom hipotireozom i 23 eutiroidne osobe čija je starost ispitanika bila značajno manja od naše (SHT 32.28 ± 9.67 godina, EUT 35.87 ± 7.93 godina), našla je značajno nižu PPD u osoba sa SHT (SHT $10.68 \pm 3.71\%$ prema EUT $15.92 \pm 7.92\%$ $P < 0.05$). Obzirom da je lipidni profil bio uporediv između grupa, autori su sugerisali da bi se tokom nastanka hipotireoze, endotelna disfunkcija, kao rani funkcionalni vaskularni poremećaj, mogla pojaviti i pre pojave metaboličkih promena izazvanih hipotireozom (215). Slični su rezultati i u studiji Kilic i saradnika (PPD (%) SHT 11.5 ± 4.9 prema EUT 14.9 ± 4.2 , $p=0.006$) koja je uključila 32 osobe sa SHT i 29 eutiroidnih osoba (216). Studija Niknama i saradnika koja je uključila 25 osoba sa SHT i 25 eutiroidnih osoba takođe je našla značajno niže vrednosti PPD u SHT grupi, s tim što su njihove vrednosti PPD i u SHT i u EUT grupi bile značajno niže nego u studiji Cikim i saradnici i u našoj studiji (SHT $4.95 \pm 2.02\%$ prema EUT $6.50 \pm 2.57\%$, $p=0.011$), a nakon dva meseca terapije levotiroksinom, kod osoba sa SHT je registrovan značajan porast u PPD (217). U meta-analizi Yao i saradnika koja je uključila 27 studija koje su se bavile neinvazivnim markerima kardiovaskularnog rizika, u 7 studija sa ukupno 230 osoba sa SHT i 204 eutiroidne osobe pokazano je da kod osoba sa subkliničkom hipotireozom postoji endotelna disfunkcija koja je između ostalih izražena i kroz značajno nižu PPD u poređenju sa eutiroidnim osobama (159). Ova studija je ukazala i na veliku heterogenost rezultata ($I^2=87.8\%$; $p=0.000$) na koje je značajan uticaj imala veličina uzroka, odnosno da su male studije uzrok heterogenosti rezultata.

Obzirom da je broj ispitanika uglavnom komparabilan između studija, uključujući i našu i da se radi o relativno malom broju ispitanika i mi smo jedan od razloga za različite rezultate našli u broju ispitanika. Drugi razlog bi svakako mogao biti i različita starost ispitanika, različita polna i etnička pripadnost, usklađenost grupa po navikama u pušenju i pušačkom stažu, jer svi ovi parametri mogu imati značajan uticaj na funkciju endotela.

U našoj studiji nismo našli statistički značajnu korelaciju PPD sa pojedinim hormonima tiroidnog hormonskog statusa unutar cele ispitivane populacije kao ni sa odnosom $fT4/fT3$. Budući da je osnovna razlika u tiroidnom hormonskom statusu između osoba sa subkliničkom hipotireozom i

eutiroidnih osoba u vrednosti TSH, ispitali smo povezanost PPD sa vrednostima TSH unutar samih grupa gde takođe nismo našli njihovu statistički značajnu povezanost.

Ali, kada smo primenili univarijantnu linearnu regresiju sa PPD kao zavisnom varijablom unutar samih grupa, našli smo da je postojala značajna inverzna povezanost OSK sa PPD u EUT grupi, dok ovakvu povezanost nismo našli u SHT grupi. U SHT grupi takođe je postojao inverzan odnos OSK i PPD ali bez statistički značajne razlike. Jedan od razloga ovakvog rezultata mogla bi biti razlika u broju ispitanika u grupama, odnosno manje ispitanika u EUT grupi.

U poslednje dve decenije veliki broj studija je pokazao da je debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije direktno povezana sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja i da je relevantni marker pre-ateroskleroze i nezavisni prediktor kardiovaskularnih bolesti nakon prilagođavanja tradicionalnim faktorima rizika (218). Međutim, zadebljanje IMK predstavlja i fiziološko remodelovanje arterija koje prati starenje, jer debljina IMK raste linearno sa godinama čak i kod osoba koje ne razvijaju aterosklerotske plakove (219). Povećanje debljine IMK je marker inflamacije vezane za starenje, a ne za aterosklerozu, samu po sebi. Iako su različiti entiteti, ateroskleroza i starenjem indukovano remodelovanje arterija reaguju na iste biohemijske, inflamatorne i metaboličke faktore i treba ih smatrati blisko povezanim. Starenje arterija je ubrzano kod kardiovaskularnih bolesti, a ubrzano starenje arterija je faktor rizika za neželjene kardiovaskularne ishode. (220).

Rezultati studija koje su se bavile povezanošću subkliničke hipotireoze sa debljinom IMK, kao i kod drugih neinvazivnih kardiovaskularnih markera, su nekoherentni i po ovom pitanju. U našoj studiji koja je uključila 77 ispitanika (41 osoba u SHT grupi i 36 osoba u EUT grupi) obe grupe sui male vrednost debljine IMK očekivanu za godine. Nismo našli statistički značajnu razliku u debljini IMK između grupa (SHT 0.575 ± 0.60 mm prema EUT 0.600 ± 0.062 mm, $p=0.078$).

Ovo je u skladu sa brojnim studijama sprovedenim u poslednje dve decenije (160,215–217,221). Iako je više studija koje ne pokazuju razliku u debljini IMK između osoba sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidnih osoba ima i onih koje je nalaze. U studiji Kima i saradnika nađene su više vrednosti debljine IMK kod osoba sa SHT u odnosu na eutiroidne kontrole (SHT 0.66 ± 0.10 mm prema EUT 0.57 ± 0.08 mm, $p < 0.05$), koja je po broju ispitanika bila komparabilna sa našom i uključila 36 osoba sa SHT i 32 eutiroidne osobe. Međutim, njihovi ispitanici su bili značajno mlađi nego ispitanici u našoj studiji (36.0 ± 6.2 prema 36.1 ± 5.4 godina) i inicijalne vrednosti ukupnog i LDL holesterola su bile značajnoviše u SHT grupi u odnosu na kontrolnu (za oba parametra $p < 0.001$). U ovoj studiji, godinu dana od uvođenja terapije levotiroksinom osobama sa SHT registrovano je smanjenje debljine IMK (0.67 ± 0.11 mm prema 0.60 ± 0.10 mm, $p=0.021$), s tim što je istovremeno registrovano i značajno smanjenje vrednosti ukupnog i LDL holesterola, a u multivarijantnoj regresionoj analizi pokazana je značajna povezanost debljine IMK sa redukcijom u vrednostima LDL holesterola i triglicerida (157).

Dve velike meta-analize koje su se bavile neinvazivnim markerima kardiovaskularnog rizika u osoba sa subkliničkom hipotireozom, našle su značajno više vrednosti debljine IMK kod ovih osoba u odnosu na eutiroidne osobe. U meta-analizi Gao i saradnici, koja je uključila osam opservacionih studija sa ukupno 3602 pacijenta, našli su značajno veću debljinu IMK kod osoba sa SHT u odnosu na eutiroidnu grupu, izraženu kroz standardizovanu razliku aritmetičkih sredina (SMD) u debljini IMK među grupama (SMD 0.064 mm, 95% IP: 0.024, 0.105; $p=0.002$). U analizi po podgrupama, vrednosti TSH >10 mIU/L su bile udružene sa većom debljinom IMK (SMD 0.082 mm, 95% IP: 0.049, 0.116; ; $p=0.000$) (222). Yao i saradnici u svojoj meta-analizi, pored razlike u PPD, u analizi 13 studija koje su se bavile debljinom IMK, sa 494 pacijenta sa SHT i 390 eutiroidnih osoba, našli takođe i značajno višu vrednost debljine IMK u SHT grupi u odnosu na eutiroidne osobe (SMD: 0.369 mm; 95% IP: 0.038, 0.700; $p=0.029$). Međutim, nađena je i velika heterogenost među studijama ($I^2=82.4\%$; $P=0.000$) (159). Sa druge strane, populaciona studija sprovedena na Sardiniji koja je uključila 5815 osoba predstavlja verovatno jednu od najvećih studija koje su se bavile debljinom

IMK kod osoba sa subkliničkom tiroidnom disfunkcijom. Ona nije našla statistički značajnu razliku u debljini IMK među grupama uz zaključak da blagi poremećaji tiroidne funkcije ne dovode do promena u debljini IMK, a da najznačajniji uticaj na debljinu IMK imaju godine (223).

Iako meta-analize mogu pružiti korisne informacije zbog velikog broja ispitanika koji se uključuju, heterogenost podataka uzrokovana brojnim faktorima predstavlja i njihov ograničavajući momenat. U meta-analizu Yao i saradnika uključene su i studije koje su ispitivale dečiju populaciju sa uzrastom manjim od 10 godina što u velikome utiče na heterogenost rezultata sa jedne, i na upotrebljivost rezultata sa druge strane. Broj ispitanika sa SHT u studijama se kretao od 10-67 pri čemu su korišćene različite gornje vrednosti referentnog opsega za TSH u rasponu 3.8-5.94 mIU/L. U velikom broju studija nisu opisane navike u pušenju, učestalost hipertenzije i hiperlipidemije, što može uticati na krajnji rezultat analize.

U našoj studiji nismo našli statistički značajnu korelaciju debljine IMK sa pojedinim hormonima tiroidnog hormonskog statusa unutar cele ispitivane populacije kao ni sa odnosom FT4/FT3. Ispitali smo povezanost debljine IMK sa vrednostima TSH unutar samih grupa i takođe nismo našli njihovu statistički značajnu povezanost.

Ali, kada smo primenili univarijantnu linearnu regresiju sa debljinom IMK kao zavisnom varijablom unutar samih grupa, našli smo različite odnose debljine IMK unutar grupa sa pojedinim antropometrijskim i metaboličkim parametrima. Dok je starost bila očekivano značajno povezana sa debljinom IMK unutar obe grupe, IMT je bio značajno povezan sa debljinom IMK samo u SHT grupi. Takođe, postojala je značajna povezanost debljine IMK sa nekim markerima glukoze homeostaze u SHT grupi. Sa porastom glikemije i HOMA IR značajno raste i debljina IMK u SHT grupi, ali ne i u EUT grupi. Takođe, nađena je značajna inverzna povezanost vrednosti FT4 u SHT grupi sa debljinom IMK, dok iako istog smera, povezanost vrednosti FT4 i debljine IMK u EUT grupi nije bila značajna. Inverzna povezanost HDL holesterola sa debljinom IMK u SHT grupi je bila blizu značajnosti, ali je nije dosegla ($p=0.067$). Unutar EUT grupe, ali ne i u SHT grupi našli smo značajnu povezanost debljine IMK sa vrednostima TPOAb. Što je viša TPOAb u eutiroidnih osoba to je veća debljina IMK (tabela 4.9). Ovakav nalaz se može tumačiti da kod osoba sa autoimunskim tiroiditisom koji imaju još uvek uredan tiroidni hormonski status postoje promene koje njihovu vaskulaturu čine podložnijom na endotelnu disfunkciju. U multivarijantnom modelu dobili smo da su značajni prediktori viših vrednosti debljine IMK u SHT grupi više vrednosti glikemije i niže vrednosti FT4 (tabela 4.10).

Merenje KRP je koristan i jednostavan način procene koronarne mikrocirkulacije u različitim kliničkim stanjima koja mogu da dovedu do njene disfunkcije. Granična vrednosti za KRP < 2 je opšte prihvaćena jer je u različitim studijama pokazano da KRP < 2 otkriva značajnu stenozu epikardne koronarne arterije i predviđa ishemiju miokarda sa senzitivnošću i specifičnošću većom od 90% (224,225).

Na osnovu naših ehokardiografskih rezultata i izračunavanjem KRP pokazali smo da je kod pacijenata sa SHT, funkcija koronarne mikrocirkulacije očuvana i bez značajnih razlika u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom štitaste žlezde (grafikon 4.37). Međutim rezultati ipak ukazuju na postojanje razlika između ove dve grupe. Naime, izgleda da kod pacijenata sa SHT, u poređenju sa eutiroidnim osobama, koronarna rezerva protoka više zavisi od tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući hipertenziju, pušenje, visok holesterol i pogoršanje metabolizma glukoze.

U literaturi se mogu naći samo četiri studije su prethodno procenjivale KRP kod pacijenata srednjih godina sa SHT (226–229). U jednoj studiji je korišćen dipiridamol (226) u drugoj adenzin (227) kao stresor, a i adenzin i dipiridamol izazivaju hiperemični stimulus koji opušta ćelije glatkih mišića krvnih sudova na način koji je uglavnom nezavisan od endotela. U trećoj studiji, koju su sproveli Oflaz i saradnici (228) KRP je procenjivana pre i posle uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom. Četvrta studija procenjivala je KRP kod SHT ispitanika nakon endotel-zavisne vazodilatacije, kotisteći test sa hladnom vodom (cold pressor test) da bi se indukovala vazodilatacija

zavisna od endotela (229). U poređenju sa ovim prethodnim studijama, naša studija nije pronašla značajno smanjenje KRP kod pacijenata sa SHT.

Konkretno, Baycan i saradnici u svojoj studiji na 50 pacijenata sa SHT i 30 kontrola (hiperemija je izazvana dipiridamolom), nisu pokazali značajnu razliku u antropometrijskim i biohemijskim parametrima između grupa (ITM, lipidi, CRP), ali su našli statistički značajno nižu KRP u SHT grupi u odnosu na kontrolnu ($2,38 \pm 0,44$ naspram $2,98 \pm 0,47$, $p < 0,0001$)(226).

Oflaz i saradnici su sa manjom grupom ispitanika (18 osoba sa SHT, 24 osobe u kontrolnoj grupi) i adenozinom kao stimulusom endotel-nezavisne vazodilatacije dobili slične rezultate za KRP (SHT grupa $1,97 \pm 0,09$ naspram kontrolne grupe $2,58 \pm 0,08$) (227). Isti autori su procenili KRP pre i posle uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom i pokazali da je došlo do značajnog povećanja KRP u SHT grupi nakon šest meseci supstitucije levotiroksinom ($2,03 \pm 0,13$ naspram $2,54 \pm 0,18$), ali je studija sprovedena na samo deset pacijenata sa SHT (228).

Biondi i saradnici su takođe pokazali značajnu razliku u KRP između SHT i kontrolne grupe (SHT 20 ispitanika, kontrola 15), ali su izazvali endotel-zavisnu dilataciju i hiperemiju korišćenjem hladne vode kao induktora (SHT $1,4 \pm 0,2$ naspram kontrola $1,9 \pm 0,3$ $p < 0,0001$)(229).

Razlike između rezultata ovih studija i naše možemo pokušati da objasnimo na nekoliko načina, u prvom redu razlikama vezanim za našu studijsku populaciju i razlikama u metodologiji. Naša studijska populacija je bila starija (SHT $52,6 \pm 14,8$; kontrole $50,1 \pm 15,4$) od ispitivane populacije kod Oflaz et al (SHT 45 ± 2 ; kontrole 48 ± 2 godine), Baycan i saradnici (SHT $41,4 \pm 9,5$; kontrole $41,3 \pm 9,4$ godine) i Biondi i saradnici (SHT $38,4 \pm 12,1$; kontrole $41,4 \pm 14,5$ godina), a pošto je KRP u značajnoj negativnoj korelaciji sa godinama, moguće je da su suptilne vaskularne promene koje se mogu otkriti u SHT nadmašene promenama usled starenja. Zatim, u studiji Biondi i saradnici, KRP je merena nakon indukcije endotel-zavisne vazodilatacije, dok je u preostale tri studije, uključujući i našu studiju, indukovana endotel-nezavisna vazodilatacija. I treće, sve ove studije su sprovedene na relativno malom broju ispitanika. Naša studija je najveća studija u kojoj je korišćen adenzin kao inductor vazodilatacije.

U našoj studiji nismo našli statistički značajnu korelaciju KRP sa pojedinim hormonima tiroidnog hormonskog statusa unutar cele ispitivane populacije kao ni sa odnosom fT_4/fT_3 . Takođe, nismo našli statistički značajnu korelaciju KRP sa vrednostima TSH unutar samih grupa. Ali, kada smo primenili univarijantnu linearnu regresiju sa KRP kao zavisnom varijablom unutar samih grupa, našli smo različite odnose KRP unutar grupa sa pojedinim antropometrijskim i metaboličkim parametrima. Starost je bila očekivano značajno povezana u inverznom odnosu sa KRP unutar obe grupe, dok je još samo holesterol bio značajno inverzno povezan sa KRP u EUT grupi. Samo unutar SHT grupe KRP je bila povezana sa učestalošću hipertenzije. Takođe, samo unutar SHT grupe KRP je bila značajno inverzno povezana sa OSK, učestalošću pušenja, svim određivanim parametrima glukoze homeostaze, vrednostima ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida. Unutar SHT grupe KRP se smanjivala sa porastom OSK, učestalošću pušenja, višim vrednostima glikemije, HbA1c, HOMA IR, višim vrednostima ukupnog holesterola, LDL i triglicerida što nije bio slučaj unutar EUT grupe (tabela 4.9).

Ovakvi rezultati, koji pokazuju različit obrazac povezanosti neinvazivnih markera kardiovaskularnog rizika kao što je debljina IMK kao pokazatelj endotel-zavisne dilatacije i KRP kao marker endotel-nezavisne vazodilatacije, do sada nisu objavljeni u literaturi.

Naša studija je prva koja je pokazala da osobe sa subkliničkom hipotirezom imaju veću senzitivnost na klasične markere kardiovaskularnog rizika u odnosu na eutiroidne osobe a samim tim i verovatno niži prag za razvoj hronične inflamacije, koja igra važnu ulogu u razvoju aterogeneze i dovodi do povećanog rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Iako nismo pronašli značajnu razliku između grupa u odnosu na debljinu IMK i KRP, različit uticaj kardiovaskularnih faktora rizika na njih sugerise da se osobe sa subkliničkom hipotireozom različito ponašaju u odnosu na eutiroidne osobe u istim okolnostima, pod istim faktorima rizika. Obzirom da su naše grupe bile usklađene po svim drugim parametrima sem parametara tiroidne funkcije, osnova

za ovu razliku bi mogla biti da izmenjen „set point“ HHT osovine menja osetljivost mikrovaskulature kod osoba sa SHT na poznate faktore rizika u pravcu koji je proaterogen i/ili predisponira aterotrombotičkim događajima i čini ih podložnijim za hroničnu inflamaciju niskog stepena.

Potrebna su dalja istraživanja na većem broju učesnika kako bi se detaljnije ispitala povezanost SHT i funkcionalnih vaskularnih promena prikazanih kroz PPD, debljinu IMK i KRP, a preko njih i povezanost subkliničke hipotireoze sa hroničnom inflamacijom niskog stepena i kardiovaskularnm rizikom.

Značaj subkliničke hipotireoze je u njenoj velikoj prevalenci sa jedne strane i nedostatku simptomatologije sa druge. Potencijalne promene u kardiovaskularnom sistemu kod osoba sa subkliničkom hipotireozom bi mogle imati dalekosežnije posledice u odnosu na osobe sa klinički manifestnom hipotireozom. Promene na krvnim sudovima kod subkliničkih oblika bolesti traju duže, jer nedostatak simptomtologije dovodi do odlaganja postavljanja dijagnoze čime se, ukoliko postoji povreznost, može povećati kardiovaskularni rizik. Sa druge strane, oprečni su i rezultati intervencionih studija i većina njih pokazuje da, čak i u postojećim promenama na kardiovaskularnom sistemu kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, dodavanje levotiroksina u najvećem broju studija nije dovelo do pormene u ishodu, bar kada se radi o subkliničkoj hipotireози sa TSH < 10 mIU/L. Ovakvi rezultati navode na zaključak da problem nije u prostom nedostatku tiroidnih hormona, što je jasno i zbog same kompleksnosti HHT osovine i mogućnosti da se promenom njenog “set pointa” lako prevaziđe inicijalna tendencija pada koncentracije tiroidnih hormona. Zbog ovakvih nalaza, nameće se pitanje da li su uopšte kardiovaskularne promene koje se opisuju u subkliničkoj hipotireози sa njom kauzalno povezane ili se oba procesa odvijaju paralelno i predstavljaju markere nečega što nam još uvek izmiče.

6 Zaključci

1. Ne postoji statistički značajna razlika u antropometrijskim parametrima između osoba sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidnih osoba.
2. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima parametara glikoregulacije između osoba sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidnih osoba. I osobe sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidne osobe imaju urednu glikoregulaciju koja se ogleda u urednim jutranjim glikemijama, urednim vrednostima HbA1c. Ni osobe sa subkliničkom hipotireozom ni eutiroidne osobe nemaju insulinsku rezistenciju niti povišene vrednosti bazalne insulinemije.
3. Ne postoji statistički značajna razlika u parametrima lipidograma između osoba sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidnih osoba. I osobe sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidne osobe imaju uredne vrednosti holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola i triglicerida.
4. Ne postoji statistički značajna povezanost između tiroidnog hormonskog statusa ispitivanih osoba sa protokom posredovanom vazodilatacijom.
5. Ne postoji statistički značajna povezanost između tiroidnog hormonskog statusa ispitivanih osoba sa debljinom intima-medija kompleksa.
6. Ne postoji statistički značajna povezanost između tiroidnog hormonskog statusa ispitivanih osoba sa koronarnom rezervom protoka.
7. Kod eutiroidnih osoba, ali ne i kod osoba sa subkliničkom hipotireozom postoji značajna inverzna povezanost OSK sa PPD.
8. Kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, ali ne i kod eutiroidnih osoba postoji značajna povezanost debljine IMK sa IMT, vrednostima glikemije, HOMA IR i vrednostima FT4. Značajni prediktori viših vrednosti debljine IMK kod osoba sa subkliničkom hipotireozom su više vrednosti glikemije i niže vrednosti FT4.
9. Kod eutiroidnih osoba, ali ne i kod osoba sa subkliničkom hipotireozom debljina IMK je povezana sa pozitivnim TPOAt.
10. Kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, ali ne i kod eutiroidnih osoba postoji značajna povezanost KRP sa OSK, učestalošću hipertenzije, učestalošću pušenja, vrednostima glikemije, HbA1c, bazalnog insulina, HOMAIR i vrednostima holesterola, HDL- holesterola, LDL- holesterola i triglicerida.

7 Literatura

1. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2020 May 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>
2. Persani L. Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin biological activity. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1998 Oct;8(10):941–6.
3. Hansen PS, Brix TH, Sørensen TIA, Kyvik KO, Hegedüs L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1181–7.
4. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1068–72.
5. Wu Y, Koenig RJ. Gene regulation by thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2000 Aug;11(6):207–11.
6. Dunn JT. What’s Happening to Our Iodine? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct 1;83(10):3398–400.
7. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1994;4(1):107–28.
8. Braverman LE. Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1994;4(3):351–6.
9. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1998 Jan;8(1):83–100.
10. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1985 Jan;108(1):55–60.
11. Dunn JT, Semigran MJ, Delange F. The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1998 Jan;8(1):101–6.
12. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2021 Oct 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>
13. Dunn JT, Dunn AD. The importance of thyroglobulin structure for thyroid hormone biosynthesis. *Biochimie.* 1999 May;81(5):505–9.

14. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Jun;15(6):323–38.
15. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002 Feb 1;23(1):38–89.
16. Gereben B, Zeöld A, Dentice M, Salvatore D, Bianco AC. Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases: Local action with general consequences. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Feb;65(4):570–90.
17. Larsen PR, Zavacki AM. Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *Eur Thyroid J.* 2013 Jan;1(4):232–42.
18. Berry MJ, Banu L, Larsen PR. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature.* 1991 Jan;349(6308):438–40.
19. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest.* 2011 May 2;121(5):1834–45.
20. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between Circulating and Intracellular Thyroid Hormones: Physiological and Clinical Implications*. *Endocr Rev.* 1981 Jan 1;2(1):87–102.
21. Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2005 Aug;15(8):875–81.
22. Fliers E, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Chapter 9 - Central regulation of the hypothalamo–pituitary–thyroid (HPT) axis: focus on clinical aspects. In: Fliers E, Korbonits M, Romijn JA, editors. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2020 Nov 2]. p. 127–38. (Clinical Neuroendocrinology; vol. 124). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444596024000095>
23. Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, Paull WK, Kaplan MM, Wu P, et al. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology.* 1988 Nov;123(5):2291–7.
24. Kakucska I, Rand W, Lechan RM. Thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is dependent upon feedback regulation by both triiodothyronine and thyroxine. *Endocrinology.* 1992 May;130(5):2845–50.
25. Gharib H, Abboud CF. Primary idiopathic hypothalamic hypothyroidism: Report of four cases. *Am J Med.* 1987 Jul 1;83(1):171–4.
26. Shupnik MA, Ridgway EC. Thyroid hormone control of thyrotropin gene expression in rat anterior pituitary cells. *Endocrinology.* 1987 Aug;121(2):619–24.
27. Reichlin S, Utiger RD. Regulation of the Pituitary–Thyroid Axis in Man: Relationship of TSH Concentration to Concentration of Free and Total Thyroxine in Plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967 Feb 1;27(2):251–5.
28. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Feb;70(2):453–60.

29. Benhadi N, Fliers E, Visser TJ, Reitsma JB, Wiersinga WM. Pilot study on the assessment of the setpoint of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in healthy volunteers. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb;162(2):323–9.
30. Chatzitomatis A, Hoermann R, Midgley JE, Hering S, Urban A, Dietrich B, et al. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front Endocrinol*. 2017;8:163.
31. Hoermann R, Cheung AS, Milne M, Grossmann M. Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Set Point Alterations Are Associated With Body Composition in Androgen-Deprived Men. *J Endocr Soc*. 2017 Jul 1;1(7):874–85.
32. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med*. 1990 Jun;88(6):631–7.
33. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):501–9.
34. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol*. 2004 Sep;29(3):139–50.
35. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1725–35.
36. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2004 Jul 5;42(7):692–7.
37. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Homeostatic Control of the Thyroid–Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol [Internet]*. 2015 [cited 2020 Oct 26];6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2015.00177/full>
38. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of Hypothyroidism. *Br Med J*. 1973 Mar 17;1(5854):657–62.
39. Wiersinga WM. Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *Eur Thyroid J*. 2015 Sep;4(3):143–8.
40. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Dec;7(6):481–93.
41. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Jan;34(1):77–83.
42. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985 Aug;145(8):1386–8.
43. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526–34.
44. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489–499.
45. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Apr;66(4):548–56.

46. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):765–9.
47. Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Feb;78(2):393–7.
48. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2783–93.
49. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun;164(6):943–50.
50. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019 Jul 9;322(2):153.
51. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4575–82.
52. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004 Dec 1;292(21):2591–9.
53. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Buzková P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):3944–50.
54. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, Satterfield S, Harris TB, Rodondi N, et al. Subclinical Hypothyroidism and Functional Mobility in Older Adults. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 23;169(21):2011–7.
55. Pearce SHS, Razvi S, Yadegarfar ME, Martin-Ruiz C, Kingston A, Collerton J, et al. Serum Thyroid Function, Mortality and Disability in Advanced Old Age: The Newcastle 85+ Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):4385–94.
56. Abdullatif HD, Ashraf AP. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2006 Oct;12(5):572.
57. Tonacchera M, Di Cosmo C, De Marco G, Agretti P, Banco M, Perri A, et al. Identification of TSH receptor mutations in three families with resistance to TSH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Nov;67(5):712–8.
58. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2006 Jan;16(1):73–8.
59. Rotondi M, Loporati P, Manna AL, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol.* 2009 Mar 1;160(3):403–8.
60. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Aug;59(2):258–62.
61. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;27(6):745–62.

62. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec;83(6):923–30.
63. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2008 Mar;18(3):303–8.
64. Harris EK, Kanofsky P, Shakarji G, Cotlove E. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. II. Estimating biological components of variation. *Clin Chem*. 1970 Dec;16(12):1022–7.
65. Ankrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intraindividual variation in serum thyroid hormones, parathyroid hormone and insulin-like growth factor-1. *Ann Clin Biochem*. 2008 Mar;45(Pt 2):167–9.
66. Harris EK. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clin Chem*. 1974 Dec;20(12):1535–42.
67. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228–38.
68. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 28;165(21):2460–6.
69. Moon S, Kong SH, Choi HS, Hwangbo Y, Lee M-K, Moon JH, et al. Relation of Subclinical Hypothyroidism is Associated With Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Adults With High Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol*. 2018 15;122(4):571–7.
70. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215–28.
71. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 3;137(11):904–14.
72. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:31–50.
73. Wm W. Adult Hypothyroidism. 2015 Apr 24 [cited 2020 Feb 26]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/25905416>
74. 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):1365–1374.
75. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DCG, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Mar;72(3):404–10.
76. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):832–845.
77. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2011 Aug;21(8):837–43.

78. Tseng F-Y, Lin W-Y, Lin C-C, Lee L-T, Li T-C, Sung P-K, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Increased Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug;60(8):730–7.
79. Gencer B, Collet T-H, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. 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.
80. Baumgartner C, da Costa BR, Collet T-H, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017 Nov 28;136(22):2100–16.
81. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Jama*. 2006;295(9):1033–1041.
82. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 5;3(2):e1920745–e1920745.
83. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med*. 1990 Jun;88(6):626–30.
84. Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, Moerings EP, Hennemann G, Visser TJ, et al. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology*. 1996 Oct;137(10):4235–42.
85. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol*. 2008 May;29(2):211–8.
86. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Feb;12(2):111–21.
87. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg*. 1997 Oct;85(4):734–8.
88. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2002 Jun;12(6):459–66.
89. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005 Aug;26(5):704–28.
90. Coville PF, Telford JM. Influence of thyroid hormones on the sensitivity of cardiac and smooth muscle to biogenic amines and other drugs. *Br J Pharmacol*. 1970 May;39(1):49–68.
91. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1995 Dec;5(6):481–92.
92. Ribeiro MO, Carvalho SD, Schultz JJ, Chiellini G, Scanlan TS, Bianco AC, et al. Thyroid hormone–sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform–specific. *J Clin Invest*. 2001 Jul 1;108(1):97–105.
93. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1481–92.
94. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Lèche A, Oberhänsli A, Stähelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 Feb;28(2):157–63.

95. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):670–5.
96. Choi JW, Choi HS. The regulatory effects of thyroid hormone on the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Endocr Res*. 2000 Feb;26(1):1–21.
97. Scarabottolo L, Trezzi E, Roma P, Catapano AL. Experimental hypothyroidism modulates the expression of the low density lipoprotein receptor by the liver. *Atherosclerosis*. 1986 Mar 1;59(3):329–33.
98. Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983 Sep;104(1):50–6.
99. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol*. 2001;145(6):705–710.
100. 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 May 1;89(5):2099–106.
101. Liu X-L, He S, Zhang S-F, Wang J, Sun X-F, Gong C-M, et al. Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2014 Aug 14;20:1432–41.
102. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1533–8.
103. Vierhapper H, Nardi A, Grösser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2000 Nov;10(11):981–4.
104. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2002 Nov;12(11):1003–7.
105. Pearce EN, Wilson PWF, Yang Q, Vasan RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):888–94.
106. Kim CS, Kang JG, Lee SJ, Ihm SH, Yoo HJ, Nam JS, et al. Relationship of low-density lipoprotein (LDL) particle size to thyroid function status in Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jul;71(1):130–6.
107. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 Feb 1;29(1):76–131.
108. Brenta G. Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction? *J Thyroid Res*. 2011;2011:152850.
109. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2000 Jul;14(7):947–55.
110. Khan A, Löw H, Efendic S. Effect of thyroid hormones on the activity of hepatic glucose-6-phosphatase in fed and fasted rats. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 1987 Dec;19(12):613–7.
111. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin Action in the Vasculature: Physiology and Pathophysiology. *J Vasc Res*. 2001;38(5):415–22.

112. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2003 Jan;104(1):7–15.
113. Stanická S, Vondra K, Pelikánová T, Vlcek P, Hill M, Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(7):715–20.
114. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer A. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Dec;69(6):963–9.
115. Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Bhongir AV. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Health Sci Res*. 2014 Sep;4(9):147–53.
116. Peeters RP, van der Deure WM, van den Beld AW, van Toor H, Lamberts SWJ, Janssen JAMJL, et al. The Asp727Glu polymorphism in the TSH receptor is associated with insulin resistance in healthy elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jun;66(6):808–15.
117. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006 Apr 18;113(15):1888–904.
118. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2010 Oct;163(4):625–30.
119. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2004 Jun;14(6):443–6.
120. 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 Feb;52(1):89–94.
121. 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 Oct;53(5):653–7.
122. Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, et al. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T(4) treatment. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2007 May;17(5):453–60.
123. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*. 1983;34:141–212.
124. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 4;145(1):35–42.
125. Calabró P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):1930–2.
126. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem*. 2015 Nov;396(11):1181–97.
127. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J*. 1999 Jul;20(13):954–9.

128. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 18;50(12):1115–22.
129. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care.* 2000 Dec;23(12):1835–9.
130. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997 Apr 3;336(14):973–9.
131. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000 Jul 22;321(7255):199–204.
132. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
133. Paffen E, DeMaat MPM. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res.* 2006 Jul 1;71(1):30–9.
134. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003 Feb;166(2):379–86.
135. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Aug;61(2):232–8.
136. Lee W-Y, Suh J-Y, Rhee E-J, Park J-S, Sung K-C, Kim S-W. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. *Arch Med Res.* 2004 Dec;35(6):540–5.
137. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Aug;25(4):262–6.
138. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Nov;63(5):582–7.
139. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000 Aug 29;102(9):1000–6.
140. Kharbanda RK, Walton B, Allen M, Klein N, Hingorani AD, MacAllister RJ, et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation.* 2002 Jun 4;105(22):2600–4.
141. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell.* 1994 Sep 23;78(6):915–8.
142. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol.* 2003;196(3):430–43.
143. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation.* 1999 Jun 22;99(24):3092–5.

144. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):5076–82.
145. Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin T, Cantürk Z, Tarkun İ. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J.* 2011;58(5):349–54.
146. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015 Nov;9(11):BC04–6.
147. Porcellini A, Messina S, De Gregorio G, Feliciello A, Carlucci A, Barone M, et al. The expression of the thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor and the cAMP-dependent protein kinase RII beta regulatory subunit confers TSH-cAMP-dependent growth to mouse fibroblasts. *J Biol Chem.* 2003 Oct 17;278(42):40621–30.
148. Agretti P, Chiovato L, De Marco G, Marcocci C, Mazzi B, Sellari-Franceschini S, et al. Real-time PCR provides evidence for thyrotropin receptor mRNA expression in orbital as well as in extraorbital tissues. *Eur J Endocrinol.* 2002 Dec;147(6):733–9.
149. Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Forini F, Lubrano V, Simili M, et al. TSH induces co-localization of TSH receptor and Na/K-ATPase in human erythrocytes. *Cell Biochem Funct.* 2009 Jul;27(5):259–63.
150. Bell A, Gagnon A, Grunder L, Parikh SJ, Smith TJ, Sorisky A. Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000 Aug;279(2):C335–340.
151. Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Befy P, Lubrano V, Forini F, et al. Proangiogenic Effect of TSH in Human Microvascular Endothelial Cells through Its Membrane Receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May 1;97(5):1763–70.
152. Drvota V, Janson A, Norman C, Sylvén C, Häggblad J, Brönnegård M, et al. Evidence for the presence of functional thyrotropin receptor in cardiac muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Jun 15;211(2):426–31.
153. Zhang W, Tian L, Han Y, Ma H, Wang L, Guo J, et al. Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription. *J Cell Mol Med.* 2009 Dec;13(11–12):4636–42.
154. Bell Andrea, Gagnon AnneMarie, Sorisky Alexander. TSH Stimulates IL-6 Secretion from Adipocytes in Culture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Dec 1;23(12):e65–e65.
155. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257–65.
156. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002 Nov 21;90(10C):18L–21L.
157. Kim S-K, Kim S-H, Park K-S, Park S-W, Cho Y-W. Regression of the Increased Common Carotid Artery-intima Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism after Thyroid Hormone Replacement. *Endocr J.* 2009;56(6):753–8.
158. Knapp M, Lisowska A, Sobkowicz B, Tycińska A, Sawicki R, Musiał WJ. Myocardial perfusion and intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Med Sci.* 2013;58(1):44–9.

159. 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 Mar 15;8(1):4579.
160. Cabral MD, Teixeira PFS, Silva N a. O, Morais FFC, Soares DV, Salles E, et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res*. 2009 May;42:426–32.
161. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1996 Oct;6(5):505–12.
162. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2003 Dec;5(6):513–20.
163. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004 Jun;24(1):1–13.
164. Duan Y, Peng W, Wang X, Tang W, Liu X, Xu S, et al. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. *Endocrine*. 2009 Apr;35(2):136–42.
165. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Oct;65(4):486–91.
166. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2011 Oct;34(10):1098–105.
167. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657–63.
168. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001 May 1;37(5):1236–41.
169. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk*. 1999 Oct;6(5):327–31.
170. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, Brown NJ, Murphey LJ, Jeunemaitre X, et al. Thyroid Function and Blood Pressure Homeostasis in Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul 1;89(7):3455–61.
171. 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.
172. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994 Nov;236(5):567–73.
173. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hofman A, Grobbee DE. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: The Rotterdam Study. *J Intern Med*. 1997;242(4):339–47.
174. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GDO, Rumley A, Fowkes FGR, Allan PL. Blood Viscosity and Elevated Carotid Intima-Media Thickness in Men and Women. *Circulation*. 1998 Apr 21;97(15):1467–73.

175. Bolinder G, Norén A, de Faire U, Wahren J. Smokeless tobacco use and atherosclerosis: an ultrasonographic investigation of carotid intima media thickness in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*. 1997 Jul 11;132(1):95–103.
176. Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004 Aug;15(5):259–64.
177. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: Comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov 1;32(5):1251–9.
178. Djordjevic Dikic A, Tesic M, Boskovic N, Giga V, Stepanovic J, Petrovic M, et al. Prognostic Value of Preserved Coronary Flow Velocity Reserve by Noninvasive Transthoracic Doppler Echocardiography in Patients With Angiographically Intermediate Left Main Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):74–80.
179. Karvanen J. The Statistical Basis of Laboratory Data Normalization. *Drug Inf J - DRUG INF J*. 2003 Jan 1;37:101–7.
180. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2006 Jul 1;119(7):541–51.
181. 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 Nov 28;165(21):2467–72.
182. Sun J, Yao L, Fang Y, Yang R, Chen Y, Yang K, et al. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:8130796.
183. 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 Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):270–8.
184. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SHS. The Influence of Age on the Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Ischemic Heart Disease: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):2998–3007.
185. Rotondi M, Martinis L de, Coperchini F, Pignatti P, Pirali B, Ghilotti S, et al. Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto’s thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jul 1;171(1):31–6.
186. Amouzegar A, Gharibzadeh S, Kazemian E, Mehran L, Tohidi M, Azizi F. The Prevalence, Incidence and Natural Course of Positive Antithyroperoxidase Antibodies in a Population-Based Study: Tehran Thyroid Study. *PLoS ONE*. 2017 Jan 4;12(1):e0169283.
187. Carvalho GA de, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Apr;57(3):193–204.
188. 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 Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55–68.

189. Danforth E, Horton ES, O'Connell M, Sims EA, Burger AG, Ingbar SH, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest*. 1979 Nov;64(5):1336–47.
190. Chomard P, Vernhes G, Autissier N, Debry G. Serum concentrations of total T4, T3, reverse T3 and free T4, T3 in moderately obese patients. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985 Sep;39(5):371–8.
191. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 24;168(6):587–92.
192. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Tracy RP, Cappola AR. Subclinical Hypothyroidism, Weight Change, and Body Composition in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1220–6.
193. Pan Z, Huang C, Meng Z, Zhang W, Li Y, Yu X, et al. The Association Between Body Mass Index and Subclinical Thyroid Dysfunction in Different Sexes of Chinese. *Endocr Pract*. 2019 Nov 1;25(11):1166–75.
194. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J*. 2011;58(1):23–30.
195. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Jun;47(6):703–9.
196. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2002 May;12(5):421–5.
197. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):154–8.
198. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet Lond Engl*. 1992 Nov 7;340(8828):1111–5.
199. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 2011 Oct 8;378(9799):1297–305.
200. Makadia MG, Patel VI, Patel KP, Shah AD, Chaudhari KS, Shah HN, et al. Study of Glycated Haemoglobin (HbA1c) In Non-Diabetic Subjects with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2017 Apr;11(4):BC01–4.
201. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia. *Ann Fam Med*. 2004 Jul;2(4):351–5.
202. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Pérez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 8;162(7):773–9.
203. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub J-J. Impaired Action of Thyroid Hormone Associated with Smoking in Women with Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1995 Oct 12;333(15):964–9.
204. Wang F, Tan Y, Wang C, Zhang X, Zhao Y, Song X, et al. Thyroid-Stimulating Hormone Levels within the Reference Range Are Associated with Serum Lipid Profiles Independent of Thyroid Hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2724–31.

205. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2000 Sep;10(9):803–8.
206. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2002 Apr 1;112(5):348–54.
207. 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 May;92(5):1715–23.
208. Ridker PM, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2002;9.
209. Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-Reactive Protein Be Added to Metabolic Syndrome and to Assessment of Global Cardiovascular Risk? *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23):2818–25.
210. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 16;67(6):712–23.
211. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2002 Oct;12(10):839–47.
212. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec;38(7):1843–9.
213. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998 Dec 15;82(12):1535–9, A7-8.
214. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJP. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J.* 2005 Feb 1;26(4):363–8.
215. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al. Evaluation of Endothelial Function in Subclinical Hypothyroidism and Subclinical Hyperthyroidism. *Thyroid.* 2004 Aug 1;14(8):605–9.
216. Kilic ID, Tanriverdi H, Fenkci S, Akin F, Uslu S, Kaftan A. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Mar;17(2):271–5.
217. Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res [Internet].* 2016 Mar 16 [cited 2020 Jan 23];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815523/>
218. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):14–22.
219. van den Munckhof ICL, Jones H, Hopman MTE, de Graaf J, Nyakayiru J, van Dijk B, et al. Relation between age and carotid artery intima-medial thickness: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2018 May 12;41(5):698–704.
220. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial Aging. *Hypertension.* 2005 Sep 1;46(3):454–62.

221. Asik M, Sahin S, Ozkul F, Anafiroglu I, Ayhan S, Karagol S, et al. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4):571–6.
222. Gao N, Zhang W, Zhang Y, Yang Q, Chen S. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013 Mar;227(1):18–25.
223. Delitala AP, Filigheddu F, Orrù M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Dec 1;25(12):1104–10.
224. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):771–8.
225. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol*. 2003 Dec 15;92(12):1389–93.
226. Baycan S, Erdogan D, Caliskan M, Pamuk BO, Ciftci O, Gullu H, et al. Coronary Flow Reserve Is Impaired in Subclinical Hypothyroidism. *Clin Cardiol*. 2007 Nov;30(11):562–6.
227. Oflaz H, Kurt R, Cimen A, Elitok A, Onur I, Golcuk E, et al. Coronary flow reserve is also impaired in patients with subclinical hypothyroidism. *Int J Cardiol*. 2007 Sep 3;120(3):414–6.
228. Oflaz H, Kurt R, Sen F, Onur I, Cimen AO, Elitok A, et al. Coronary flow reserve after l-thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Endocrine*. 2007 Dec;32(3):264–70.
229. Biondi B, Galderisi M, Pagano L, Sidiropulos M, Pulcrano M, D'Errico A, et al. Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):323–329.

Prilozi

Prilog 1 – Spisak skraćenica

ADMA - asimetrični dimetilarginin
AKP – arterijski krvni pritisak
ApoB – apolipoprotein B
BD – bazalni dijametar brahijalne arterije
BSHT – blaga subklinička hipotireoza
CRP – C-reaktivni protein
D1 – jodtironin dejodinaza tip 1
D2 – odtironin dejodinaza tip 2
D3 – odtironin dejodinaza tip 3
DDAH - dimetilarginin dimetilaminohidrolaze
DIT – dijodtirozin
DKP – dijastolni krvni pritisak
DSP – dejodinacija spoljašnjeg prstena
DUP – dejodinacija unutrašnjeg prstena
EUT – eutiroidna grupa
ft3 – lobodan T3
ft4 – lobodan T4
H2O2 – vodonik-peroksid
HAMA – humana antimišja antitela
HBKP – “hiperemična” brzina dijastolnog koronarnog protoka;
HD – “hiperemični” dijametar brahijalne arterije
HDL – lipoproteini velike gustine
HHT – hipotalamo-hipofizno-tiroidna osovina
HL – hepatička lipaza
HMG-coA – hidroksi-metilglutaril koenzim A
HOMA IR – homeostatic model assessment for insulin resistance
HR – hazard ratio
IL1 β – interleukin 1 β
IL6 – interleukin 6
IMK – intima-medija kompleks
iRNK – informaciona RNK
ISHT – izražena subklinička hipotireoza
ITM – indeks telesne mase
KAB – koronarna arterijska bolest
KRP – koronarna rezerva protoka
LAD – leva prednja descendentna koronarna arterija
LDL – lipoproteini male gustine
LPL – lipoproteinska lipaza
MIT – monojodtirozin
NO – azot monoksid
OBKP – osnovna brzina dijastolnog koronarnog protoka
OK – obim kuka

OS – obim struka
OSK – odnos struk-kuk
PPD – protokom posredovana dilatacija
rT3 – reverzni T3
Sec – selenocistein
SHT – subklinička hipotireoza
T2 – dijodtironin
T3 – trijodtironin
T4 – tiroksin
TgAt – tiroglobulinska At
TM – telesna masa
TML – teški miozinski lanac
TNF – tumor necrosis factor
TPO – tiroksin peroksidaza
TPOAt – antitela na tiroksin peroksidazu
TRH – tiotropin oslobađajući hormon
TSH – tiroid-stimulišući hormon
TSHR – receptor tiroid-stimulišućeg hormona
TV – telesna visina
VLDL – lipoproteini vrlo male gustine

Prilog 2 – Upitnik

SUBKLINIČKA HIPOTIREOZA

UPITNIK

Ime i prezime: _____

Datum rođenja: _____

Kontakt telefon: _____

OS =

OK=

TT=

TV=

Da li u porodici neko ima bolest štitaste žlezde?

da

ne

Da li imate povišen pritisak ?

da

ne

TA=

Koliko dugo se lečite od povišenog pritiska?

Da li bolujete od angine pectoris?

da

ne

Da li ste imali infarkt miokarda?

da

ne

Da li ste imali moždani udar?

da

ne

Da li bolujete od šećerne bolesti?

da

ne

Da li uzimate lekove za povišene masnoće u krvi?

da

ne

Da li ste u menopauzi?

da

ne

Da li ste pušač?

da

ne

Koliko dugo pušite i koliko cigareta na dan ?

Navedite terapiju koju uzimate

Datum: _____

Biografija autora

Mirjana Stojković (rođena Stanić), rođena je 10. novembra 1969. god. u Beogradu, gde je završila osnovnu i srednju školu.

Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu maja 1995. god, prosečnom ocenom 8.87 i ocenom 10 na diplomskom ispitu.

Specijalizaciju iz interne medicine upisala 1996. god, a specijalistički ispit položila 05.01.2001. god. odličnim uspehom.

Magistarsku tezu iz oblasti endokrinologije pod nazivom „Insulinska rezistencija, sekrecija insulina i metabolički profil u žena sa sindromom policističnih jajnika u odnosu na rizik od kardiovaskularnih bolesti“, mentor Prof. dr M. Drezgić. odbranila je 26.10. 2006. god.

Rad iz uže specijalizacije, oblast endokrinologija, pod nazivom „Cluster metoda u sindromu policističnih jajnika“, odbranila je 22.02. 2012. god, mentor Prof. Dr M. Žarković

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 22.10. 2013. god. stekla zvanje Istraživač-saradnik, za oblast interna medicina-endokrinologija.

Naučno-nastavno veće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu je maja 2015. god. odobrilo temu za izradu doktorske disertacije pod nazivom „Uticaj subkliničke hipotireoze na funkciju endotela, koronarnu mikrocirkulaciju i pojavu ranih aterosklerotskih promena na karotidnim arterijama“, mentor Prof. Dr M. Žarković, komentor Prof dr B. Beleslin.

Decembra 2015. godine izabrana je u zvanje kliničkog asistenta na katedri za internu medicinu-endokrinologija, od kada učestvuje u nastavi za studente Medicinskog fakulteta na srpskom i engleskom jeziku.

Objavila kao autor i koautor preko 170 radova na srpskom i engleskom jeziku. Učestvovala kao predavač po pozivu i predsedavajući poster sesija na skupovima od nacionalnog i međunarodnog značaja.

Član je Srpskog tiroidnog društva, Srpskog lekarskog društva, Multidisciplinarnog udruženja za menopauzu i andropauzu Srbije (MUMIA), Evropskog endokrinološkog društva i Evropske tiroidne asocijacije.

Aktivno je učestvovala u organizovanju domaćih i međunarodnih kongresa kao član Organizacionog odbora domaćih kongresa, sekretar 6.srpskog kongresa o štitastoj žlezdi i kao član Lokalnog organizacionog komiteta 40. kongresa Evropske tiroidne asocijacije održanog u Beogradu 2017. god.

Živi u Beogradu, udata je i ima dvoje dece.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Мирјана Стојковић

Број индекса _____/_____

Изјављујем да је докторска дисертација под насловом „Утицај субклиничке хипотиреозе на функцију ендотела, коронарну микроциркулацију и појаву раних атеросклеротских промена на каротидним артеријама“

- 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 кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 07.12.2021.

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског
рада**

Име и презиме аутора Мирјана Стојковић

Број индекса _____/_____

Студијски програм _____/_____

Наслов рада „Утицај субклиничке хипотиреозе на функцију ендотела, коронарну микроциркулацију и појаву раних атеросклеротских промена на каротидним артеријама“,

Ментор Проф. др Милош Жарковић

Коментор Проф. др Бранко Белеслин

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 07.12.2021.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: „Утицај субклиничке хипотиреозе на функцију ендотела, коронарну микроциркулацију и појаву раних атеросклеротских промена на каротидним артеријама“, 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).

Потпис аутора

У Београду, 07.12.2021.

1. **Ауторство** - Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство** – некомерцијално. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство** – некомерцијално – без прерада. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство** – некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство** – без прерада. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство** – делити под истим условима. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.