

NAUČNOM VEŠTAČENJU U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veštačenja Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 25.12.2014. godine, broj 4600/12, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Uticaj subkliničke tiroidne disfunkcije na kardiovaskularni sistem“**

kandidata mr dr Sanje Ilić, zaposlene u KBC "Dr Dragiša Mišović -Dedinje" na Klinici za internu medicinu. Mentor je Prof. dr Božo Trbojević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Miloš Žarković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Vera Čelić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Naučni saradnik dr Biljana Penić

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veštačenju u Medicnskog fakulteta sledeće:

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija mr sci Sanje Ilić napisana je na 107 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi 10 tabela, 21 grafikon i 2 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, biografiju kandidata.

U **uvodu** je definisana subklinička hipotireoza i subklinička hipertireoza, njihova zastupljenost, kao i uticaj tiroidnih hormona na lipidni profil, faktore zapaljenja, insulinsku rezistenciju i kardiovaskularni sistem. Izneta su dosadašnja saznanja o lipidnim poremećajima u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji, kao i patofiziološki mehanizmi koji dovode do povećanog kardiovaskularnog rizika.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju uticaja subkliničke tiroidne disfunkcije na lipidni status, markere inflamacije i insulinsku rezistenciju. Kao cilj rada navedeno je i ispitivanje da li subklinička tiroidna disfunkcija dovodi do ehokardiografskih promena strukture i funkcije leve komore, i da li nakon jednogodišnje supstitucione terapije levotiroksinom dolazi do popravljivanja ehokardiografskih parametara srčane funkcije u subkliničkoj hipotireozii.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je objašnjeno koji su ispitanici ušli u studiju, koji su bili uključeni i, a koji isključeni i kriterijumi. Kao što je navedeno, u istraživanje je uključeno 113 ispitanica, 47 žena sa subkliničkom hipotireozom, 31 žena sa subkliničkom hipertireozom i 35 žena je činilo kontrolnu grupu.

Svim ispitanicama uključanim u studiju su uzete laboratorijske analize krvi radi određivanja glikemije, nivoa glikoziliranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>), ukupnog holesterola, lipoproteina visoke i niske gustine (HDL i LDL), triglicerida, C-reaktivnog proteina, insulina, hormona štitaste žlezde i TSH. HOMA IR, homeostatski model za procenu insulinske rezistencije određen je matematički iz vrednosti insulina i glikemije, prema formuli (Matthews i sar.):  $HOMA\ IR = \text{Insulin našte (mmol/l)} \times \text{glikemija našte (mmol/l)} / 22.5$

U grupi ispitanica sa subkliničkom hipotireozom uključena je supstituciona terapija levotiroksinom, koja je korigovana svakih 6 nedelja, do postizanja vrednosti TSH u granicama referentnih.

Svim ispitanicama je urađen i ehokardiografski pregled. Grupi pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom ehokardiografski pregled je urađen pre uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom i nakon 12 meseci terapije. Standardnim ehokardiografskim pregledom u M-mod i 2D tehnici uz korišćenje Dopler ehokardiografskih tehnika mereni su

i slede i parametri: end-dijastolni i end-sistolni dijametar leve komore (LKEDD i LKESD), debljina interventrikularnog septuma (IVS) u sistoli i dijastoli, debljina zadnjeg zida (ZZ) u sistoli i dijastoli, relativna debljina zida (RDZ) prema ASE (The American Society of Echocardiography):  $RDZ = IVS + ZZ / LKEDD$ , dijametar leve pretkomore, ejeckiona frakcija LK (metod Teicholz), masa leve komore prema Pennovoj formuli:  $LK \text{ masa} = 1.04 ([LKEDD + IVS + ZZ]^3 - [LKEDD]^3) - 13.6 \text{ g}$ .

Pulsnom Doppler tehnikom transmitralne brzine protoka rane faze dijastolnog punjenja (E) i atrijalne faze dijastolnog punjenja (A), izra unavao se odnos E/A.

Tehnikom tkivnog Doplera sa postavljanjem pulsog uzorka na septalni i lateralni segment mitralnog anulusa, merila se brzina mitralnog anulusa u ranoj fazi dijastole (e) i izra unavala prose na vrednost u odnosu na septalni i lateralni segment mitralnog anulusa. Na osnovu prethodno dobijene brzine E i novodobijene brzine e', izra unavao se odnos E/e'. Svi potrebni parametri za izra unavanje Tei indeksa su dobijeni koriš enjem tkivnog Doplera. Vremenski interval a ( $a = IVRT + IVCT + ET$ ) koji oznaava period od zatvaranja mitralne valvule do njenog ponovnog otvaranja je izra unavan kao interval izme u kraja a' talasa i po etka slede eg e' talasa. Vremenski interval b ( $b = ET$ ) je odre ivan kao interval izme u po etka i kraja ejeckionog perioda. Tei indeks je ra unat prema formuli  $Tei \text{ index} = (a - b) / b = (IVRT + IVCT) / ET$ . Naknadnom analizom je mereno izovolumetrijsko kontrakciono vreme (IVCT) kao period od završetka s' talasa do po etka s' talasa i izovolumetrijsko relaksaciono vreme (IVRT) koje je mereno od kraja s' talasa do po etka narednog e' talasa. Svi podaci su obra eni i prikazani metodama deskriptivne statistike. Radi utvr ivanja distribucije podataka ra en je Kolmogorov-Smirnov test. Za parametre koji su imali normalnu raspodelu koriš eni su parametarski testovi, dok za one koji nisu imali normalnu raspodelu koriš eni su njihovi neparametarski ekvivalenti.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 219 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Ovo istraživanje je pokazalo da kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom postoji povišen nivo ukupnog i LDL holesterola i povišen nivo triglicerida u odnosu na kontrolnu grupu, koji se nakon jednogodišnje supstitucione terapije levotiroksinom značajno popravljaju. Nivo TSH je u direktnoj korelaciji sa ukupnim i LDL holesterolom u celoj ispitivanoj populaciji. C-reaktivni protein kao marker zapaljenskog procesa je povišen kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom i nakon jednogodišnje supstitucije levotiroksinom se snižava. Subklinička tiroidna disfunkcija ne utiče na nivo glikemije i glikoziliranog hemoglobina. U oba tipa subkliničke tiroidne disfunkcije, i subkliničkoj hipotireozici i subkliničkoj hipertireozici, povišen je nivo insulina, u odnosu na kontrolnu grupu, i prisutna je insulinska rezistencija, iako su patofiziološki mehanizmi njenog nastanka različiti.

Ispitivanje ehokardiografskih parametara je pokazalo da se dimenzije leve komore na kraju sistole i dijastole, kao i dijametar aorte i leve pretkomore nisu razlikovali kod ispitanica sa subkliničkom tiroidnom disfunkcijom u odnosu na kontrolnu grupu. Sa druge strane, relativna debljina zida leve komore i indeks njene mase bio je veći i u odnosu na kontrolnu grupu i kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom, kao i kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom, što ukazuje na uticaj ove disfunkcije na strukturne karakteristike leve komore. Godinu dana nakon postizanja normalnih vrednosti TSH, indeks mase leve komore se značajno snizio kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom, ali je i dalje povišen u odnosu na kontrolnu grupu. Dijastolna funkcija leve komore procenjena na osnovu odnosa ranog i kasnog transmitalnog dijastolnog protoka (E/A), deceleracionog i izovolumetrijskog relaksacionog vremena, kao i posredstvom odnosa E/e' je značajno poremećena kod osoba sa subkliničkom hipotireozom. Struktura leve komore, kao i sistolna, dijastolna i globalna funkcija leve komore poremećene su kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom. TSH korelira sa strukturom leve komore koja se odražava indeksom mase leve komore, sa

sistolnom funkcijom (EF), sa dijastolnom funkcijom (E/e', E/A) i globalnom funkcijom leve komore (Tei indeks). Dijastolna funkcija leve komore, kao i globalna funkcija leve komore su značajno poremećene kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom. Povećanje mase leve komore i poremećaj njene relaksacije kod pacijenata sa subkliničkom hipertireozom može da doprinese povećanom kardiovaskularnom riziku.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Narušen lipidni profil je dobro poznata manifestacija tiroidne disfunkcije. Rezultati opservacionih studija koje su pratile nivo serumskih lipida kod pacijenata sa subkliničkom hipertireozom su nekonzistentni. Jedna velika epidemiološka studija je pokazala pozitivnu povezanost serumskog TSH i dislipidemije i tako pokazala da subklinička hipertireoza predstavlja intermedijarno stanje između eutireoze i klinički izražene hipertireoze kada je u pitanju lipidni profil (Canaris i sar. 2000. god). Utvrdili su da osobe sa subkliničkom hipertireozom, imaju značajno više vrednosti ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida. Boekhold SM i sar. 2010. u prospektivnoj EPIC-Norfolk studiji su pokazali statistički značajno povećanje koncentracije ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida samo kod žena sa subkliničkom hipertireozom. U našoj studiji pacijentkinje sa subkliničkom hipertireozom su imale značajno viši nivo ukupnog i LDL holesterola u odnosu na ispitanice iz kontrolne grupe, i nivoi ukupnog holesterola i LDL holesterola snižavaju se posle godinu dana supstitucione terapije levotiroksinom. Nivo triglicerida je značajno viši kod bolesnica sa subkliničkom hipertireozom pre terapije u odnosu na rezultate posle terapije, kao i u poređenju sa rezultatima kontrolne grupe. HDL je u grupi ispitanica sa subkliničkom hipertireozom bio viši nego u kontrolnoj grupi nevezano za terapiju levotiroksinom. U našoj studiji utvrđena je direktna korelacija TSH sa nivoom ukupnog i LDL holesterola dok, Lee i sar. 2011. god i Wanja i sar. 2012. god u svojim istraživanjima nalaze direktnu korelaciju između TSH, ukupnog i LDL holesterola i triglicerida u eutiroidnih nepušača sa koronarnom bolesti. Više interventnih studija je ocenjivalo efekat terapije levotiroksinom na lipidni profil pacijenata sa subkliničkom hipertireozom. Caraccio i sar. 2002; Meier i sar. 2001; su utvrdili da kod pacijenata koji su imali adekvatnu supstituciju levotiroksinom dolazi do značajnog

sniženja vrednosti ukupnog i LDL-holesterola u serumu, dok se vrednosti HDL-C i triglicerida ne menjaju. Ovi rezultati su saglasni sa našim rezultatima. U poremećajima funkcije tireoideje, čak i kada su subklinički, dislipidemija je često udružena sa drugim metaboličkim poremećajima i indukuje insulinsku rezistenciju i oksidativni stres a sve to povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti (Peppas M i sar. 2011).

Kardiovaskularni sistem je veoma osetljiv na dejstvo tiroidnih hormona i najizraženije promene koje su opisane kod osoba sa subkliničkom hipotireozom su oslabljena dijastolna funkcija leve komore, koja se karakteriše usporenom miokardnom relaksacijom i smanjenim ventrikularnim punjenjem. Naši rezultati pokazuju da je kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom povećan indeks mase leve komore u poređenju sa kontrolnom grupom, što potvrđuju i istraživanja nekih drugih autora (Monzani F i sar. 2001; Kosar F i sar. 2006; Lombardi F i sar. 2006). Našli smo direktnu korelaciju nivoa TSH i relativne debljine zida leve komore, kao TSH i indeksa mase leve komore, u populaciji ispitanica sa subkliničkom hipotireozom pre uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom. Većina novijih studija slaže se sa našim rezultatima. Uticaj subkliničke hipotireoze na sistolnu funkciju leve komore je još kontroverzniji. Ripoli i sar. 2005. god. su koristili magnetnu rezonancu za procenu funkcije leve komore i našli su statistički značajno smanjenje ejskacione frakcije u grupi pacijenata sa subkliničkom hipotireozom. U našoj studiji ejskaciona frakcija leve komore je niža kod bolesnica sa subkliničkom hipotireozom pre uvođenja supstitucione terapije u odnosu na kontrolnu grupu ili period nakon lečenja. Metodom tkivnog Doplera, Zoncu i sar. 2005. god. su pokazali postojanje oštećene sistolne funkcije leve komore kod ispitanika sa subkliničkom hipotireozom.

U skorije vreme se sve više govori o subkliničkoj hipertireozici kao faktoru rizika za kardiovaskularne bolesti i za to je odgovorna dijastolna disfunkcija koja je dokazana u subkliničkoj hipertireozici (Yue WS i sar. 2011). Savremeni ehokardiografski pregledi pokazali su prisustvo dijastolne disfunkcije kod ovih pacijenata. Kaminski G i sar. 2011. god. nalaze da je subklinička hipertireoza udružena sa lošom dijastolnom funkcijom leve komore, u poređenju sa eutiroidnim stanjem, što se manifestuje kao redukovani odnos brzina ranog i kasnog punjenja (E/A), kao i produženo deceleraciono vreme ranog punjenja (DT) i vreme

izovolumetrijske relaksacije (IVRT). To može da bude povezano sa povećanjem debljine zida leve komore i dovodi do poremećaja aktivne faze dijastole. U našoj studiji transmitralni odnos E/A je značajno niži, a odnos E/e' je značajno viši kod pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu. Ovo zapažanje je u skladu sa rezultatima dobijenim (Abdulrahman RM 2010; Smit JW 2005) u jatrogenoj subkliničkoj hipertireozici, isto kao i poboljšanje ovih parametara nakon prevođenja u eutiroidno stanje. Također i blagi višak tiroidnih hormona u subkliničkoj hipertireozici ima značajan uticaj na strukturu i funkciju srčanog mišića. Kod pacijenata sa subkliničkom hipertireozom povećanje volumena srčanog šupljina, povećanje mase leve komore i poremećaj njene relaksacije može da doprinese povećanom kardiovaskularnom riziku kod ovih pacijenata.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. **Sanja Ilić**, Marijana Tadić, Branislava Ivanović, Zorica Čaparević, Božo Trbojević, Vera Čelić. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: The effects of one-year levothyroxine treatment. (rad je štampan dana 10.11.2013. u Medical Science Monitor).

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Uticaj subkliničke tiroidne disfunkcije na kardiovaskularni sistem**“ dr Sanje Ilić predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizama koji učestvuju u patogenezi dijastolne disfunkcije leve srčane komore kao prvog poremećaja koji nastaje u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji i koji vodi povećanom kardiovaskularnom riziku kod ovih bolesnika. Subklinička tiroidna disfunkcija dovodi do morfoloških i funkcionalnih promena miokarda koji su reverzibilni. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u određivanju najpovoljnijeg trenutka započinjanja supstitucione terapije levotiroksinom kod bolesnika sa subkliničkom hipotireozom. Pošto simptomi i znaci koji se odnose na kardiovaskularni sistem mogu biti jedina manifestacija tiroidne disfunkcije, trebalo

bi ispitivati tiroidni status kod svih bolesnika sa novootkrivenom kardiovaskularnom bolesti ili bolesti u pogoršanju, naročito kod starijih.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Sanje Ilić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 03.02.2015.

Članovi Komisije:

Prof. dr Miloš Žarković

---

Doc. dr Vera Čelić

---

Naučni sar. Dr Biljana Penić

---

Mentor:

Prof. dr Božo Trbojević

---