

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/5, imenovana je Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije pod nazivom:

„Hipotireoza kao faktor srčane insuficijencije kod osoba starije životne dobi“

kandidata Dr Gordane Mihajlović, zaposlenoj na Kliničkom odeljenju za gerijatriju, Klinike za interne bolesti Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara“, Beograd. Mentor za izradu doktorske disertacije je Prof. Dr Tomislav Jovanović, a komentor Prof. Dr Nebojša Despotović.

Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije imenovana je u sledećem sastavu:

1. Prof. Dr Predrag Mitrović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
2. Prof. Dr Dragoslav P. Milošević, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
3. Prof. dr Mladen Davidović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Gordane Mihajlović napisana je na ukupno 110 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 36 tabela, 11 grafikona i jedna slika.

Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je najpre obrađen pojam srčane insuficijencije, kao osnovne postavke teme doktorske disertacije. Pored definicije, posebno su izdvojene manje celine koje posebno obrađuju različite aspekte srčane insuficijencije- socio-epidemiološki podaci, etiologija, patofiziologija, klinička slika i dijagnostika, čime se daje osnova za kasnije detaljnije navođenje korišćenih metoda istraživanja. Posebno je izdvojeno manje poglavlje o fiziološkim promenama kardiovaskularnog sistema u starosti, koje se posebno bavi kako „starenjem“ samog srca, tako i opšte prihvaćenim činjenicama oko pojave srčane insuficijencije kod osoba starije životne dobi.

Uvod se dalje nastavlja iznošenjem anatomskih i funkcionalnih karakteristika štitne žlezde. U nastavku, poseban deo uvoda je posvećen najpre pojmu „subklinička tiroidna disfunkcija“, a potom i karakteristikama subkliničke hipotireoze. Završni deo uvoda bavi se najpre uticajem tiroidnih hormona na kardiovaskularni sistem, da bi se posebno naglasile osnove povezanosti hipotireoze i popuštanja srca, i na samom kraju, navode se specifičnosti tretmana hormonima štitne žlezde (hipotireoze) kod srčane insuficijencije.

Ciljevi rada su precizno definisani i odnose se na: 1. ispitivanje povezanosti hipotireoze sa pojavom srčane insuficijencije kod osoba starijeg životnog doba; i 2. utvrđivanje posebnosti uticaja hipotireoze na način prezentovanja i način lečenja srčane insuficijencije kod osoba starijeg životnog doba.

U poglavlju **materijal i metode** jasno su definisane ispitivana grupa – osobe starijeg životnog doba sa srčanom insuficijencijom i hipotireozom, i kontrolna grupa- osobe starijeg životnog doba sa srčanom insuficijencijom ali bez hipotireoze. Jasno su navedeni kriterijumi za uključivanje, odnosno za ne-uključivanje bolesnika u studiju. U ovom poglavlju navodi se na osnovu kojih parametara se postavlja dijagnoza srčane insuficijencije: anamnestički (smanjena tolerancija na napor, gušenje preko noći), auskultatorni (znaci plućne staze), rendgenski pregled srca i pluća (hilarna staza ili pleuralni izliv koji reaguje na diuretsku terapiju), klinički (promena pokazanih pokazatelja na primenu pre svega diuretske terapije). Takođe se navode i parametri praćenja ispitanika: pored prethodno pomenutih tu su:

elektrokardiogramsko praćenje, ehokardiografsko praćenje, laboratorijski parametri, trajanje i ishod hospitalizacije, promena NYHA klase, zastupljenost terapije...

Od parametara praćenja funkcije štitne žlezde, ispitivane su serumske vrednosti dva hormona štitne žlezde – TSH i fT4, njihove referentne vrednosti, kao i vrednosti koje su činile osnov za postavljanje dijagnoze hipotireoze. Posebno se navodi i način postavljanja dijagnoze subkliničke, odnosno kliničke hipotireoze. Ispitivanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom (revidirana verzija, 1983.godina), a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su prethodno dali pismeni pristanak. Svi podaci su obrađeni i prikazani merama deskriptivne statistike. Za poređenje kontinuiranih numeričkih varijabli sa normalnom raspodelom korišćen je t-test, dok je za poređenje učestalosti korišćen hi-kvadrat. Nivo statističke značajnosti je bio $p < 0,05$.

Dobijeni rezultati i njihova statistička analizajasn i opširno su predstavljeni u poglavlju **rezultati**.

Diskusija je napisana argumentovano, uz korišćenje velikog broja podataka sličnih studija iz literature.

Jasno i sažeto su navedeni **zaključci** koji proističu iz prikazanih rezultata.

Navedena **literatura** sadrži 160 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je obuhvatilo ukupno 277 ispitanika starijih od 65 godina sa srčanom insuficijencijom, oba pola, od čega je u ispitivanoj grupi bilo 168 bolesnika sa hipotireozom, dok je u kontrolnoj grupi bilo 129 bolesnika bez hipotireoze. U ispitivanoj grupi bilo je statistički više žena ($p < 0,01$). Prosečna starost u grupi ispitanika je bila $80,35 \pm 6,31$, a u kontrolnoj grupi $81,41 \pm 6,34$ godina. Nije bilo statističke razlike u odnosu na učestalost pušenja, porodičnu anamnezu za pojavu kardiovaskularnih bolesti, prethodno prebolelog infarkta miokarda, ali je u grupi sa hipotireozom statistički značajno češća bila pojava angine pectoris ($p < 0,001$). U istoj grupi bilo je statički više bolesnika sa prethodnom zamenom

veštačke valvule ($p=0,022$), dok nije bilo razlike u odnosu na prethodnu operaciju aortokoronarnog bajpasa.

Nije bilo razlike ni u odnosu na broj dijabetičara niti zastupljenost arterijske hipertenzije, hronične opstruktivne bolesti pluća ili hronične bubrežne insuficijencije (HBI). Prema anamnestičkim podacima, nije bilo razlike u ispitivanim grupama ni po osnovu prethodne dužine trajanja srčane insuficijencije, kao ni dužine njenog lečenja. U odnosu na vitalne znake- sistolni, dijastolni krvni pritisak i puls, takođe nije bilo statičke razlike u odnosu na ispitivane grupe.

Poređenjem serumske koncentracije natrijuma, kalijuma, glikemije našte, takođe nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanim grupama. Razlike nije bilo ni u odnosu na srednje vrednosti hemoglobina, CRP-a, niti sedimentacije eritrocita. Međutim, u ispitivanoj grupi registrovane su statički značajno više vrednosti serumske vrednost kreatinina ($p=0,038$) i ureje ($p=0,009$). U ispitivanoj grupi, starijih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i hipotireozom, u odnosu na kontrolnu grupu, registruju se statistički više vrednosti serumskog ukupnog holesterola ($p<0,001$), LDL-holesterola ($p<0,001$) i triglicerida ($p<0,001$).

U odnosu na tiroidni hormonski status, na početku studije u ispitivanoj grupi bolesnici sa SI i hipotireozom su imali signifikantno više vrednosti serumskog TSH ($p<0,001$) i fT4 ($p=0,048$) u odnosu na kontrolnu grupu. Posle godinu dana praćenja, nije bilo više razlike u odnosu na vrednosti TSH, dok statistički značajna razlika ostaje u odnosu na serumske vrednosti fT4 ($p<0,001$). Tokom pet godina praćenja, broj hospitalizacija je bio signifikantno veći u grupi starijih bolesnika sa srčanom insfucijencijom i hipotireozom u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,008$).

Od specifičnih kliničkih parametara, u ispitivanoj grupi statistički je češće registrovan: subjektivni osećaj gušenja ($p=0,009$), nalaz bazalnih pukota ($p<0,001$), otoka nogu ($p=0,004$), ST-T EKG promena, apsolutne aritmije, veći broj bolesnika sa NYHA III ili IV klasom ($p=0,004$), više bolesnika sa EF $<45\%$, hipertrofija miokarda LK i perikardni izliv. U odnosu na primenjenu terapiju, u ispitivanoj grupi statistički češće su primenjeni sledeći lekovi: beta-blokeri ($p=0,009$) i antikoagulantna terapija. Učestalost umrlih je bila statistički značajno veća u ispitivanoj grupi ($p<0,001$).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Iako su pojmovi srčana insuficijencija i hipotireoza dugo korišćeni u kliničkoj praksi, iako je njihova povezanost od ranije poznata, u literaturi nema mnogo novina koje istražuju ovu povezanost. Stoga je ova tema, osveženje u stručno-naučnoj literaturi, pogotovo što daje i poseban ugao posmatranja – povezanost srčane insuficijencije i hipotireoze kod starije životne grupe.

Autor navodi da su dobro poznati razlozi nastanak srčane insuficijencije (SI): infarkt miokarda, kao i ostale forme ishemijske bolesti srca, arterijska hipertenzija, bolesti srčanih zalistaka, ali ističe da je možda pomalo nepravedno zanemaren faktor rizika za nastanak srčane insuficijencije - starost preko 55. godina života. Jer, dok je incidenca SI u opštoj populaciji 2%, u populaciji starijih od 55 godina, ona iznosi čak 6-10% (podaci SZO, 2016). Sa druge strane, autor ističe i da je hipotireoza kliničko stanje koje se takođe javlja češće u starijoj životnoj dobi (Cooper D, Biondi B, 2012). U ovoj disertaciji prosečan vek bolesnika iznosi oko 80 godina, kako u grupi samo sa SI, tako i u grupi sa srčanom insuficijencijom i hipotireozom.

Nekoliko studija na animalnim modelima (Jeddi S. i saradnici, 2016, Rouintan Z. i saradnici, 2016) ukazuju na značaj hipotireoze u nastanku nekih bolesti. Posebno se ističe uticaj fetalne deficijencije tiroidnih hormona na nastanak kardiovaskularnih događaja u starijem životnom dobu, mehanizmom smanjenja miokardne tolerancije na oštećenja koja nastaju u toku procesa ishemije i reperfuzije. Međutim, pored starosti, i hipotireoze, autor ističe značaj prethodnih oboljenja, odnosno anamnestičkih podataka od značaja za nastanak SI. Iako su literaturni podaci sugerisali da bi prosečna dužina trajanja SI trebalo da bude duža kod bolesnika koji imaju i hipotireozu, ova studija to nije dokazala. Posebno se izdvaja povećana učestalost ishemijske bolesti kod bolesnika sa SI i hipotireozom, što je očekivano nalaz s obzirom na poremećen metabolizam masti kod hipotireoze koji za posledicu ima ubranu pojavu i razvoj ateroskleroze. U ovoj disertaciji istraživanje ukazuje da je oko trećina bolesnika sa hipotireozom imala anamnestički podatak o ranijem prebolelom srčanom udaru. U grupi bolesnika sa SI i hipotireozom bilo je statistički češće zastupljena angina pectoris. Nije bilo statičke razlike u odnosu na prethodnu koronarnu intervenciju (PCI ili aortno-koronarni bypass).

Amouzegar A. i saradnici, 2016 su proučavajući korelaciju arterijskog pritiska i disfunkciju štitaste žlezde, zaključili da je kod eutiroidnih ispitanika koncentracija FT4 hormona u korelaciji sa merenim vrednostima pritiska, dok serumske vrednosti TSH ne koreliraju sa porastom ili smanjenjem arterijskog pritiska. Sa druge strane, Azizis K, 2015, navodi da rezultati slične studije govore o uskoj povezanosti hipertenzije i disfunkcije štitaste žlezde. Autor ove doktorske disertacije, osvrćući se na rezultate svoje studije, gde nije pokazana statistička povezanost arterijske hipertenzije i hipotireoze sa SI, zadržava ipak suzdržan, naučno oprezan stav, predlažući da arterijska hipertenzija iako važan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, ne treba da se posmatra usamljeno i odvojeno u ovom slučaju u odnosu na hipotireozu, već se uvek moraju uzeti u obzir i drugi kofaktori kao što su hiperlipidemija, šećerna bolest, gojaznost, bubrežne bolesti, nelečena hipotireoza itd., koji su prisutni u preko 90% pacijenata u studijama koje ispituju disfunkciju štitaste žlezde.

Autor disertacije posebno obrađuje podatke o laboratorijskim parametrima i njihov značaj za nastanak SI kod hipotireoze. Najpre Duntas L. i Brenta G, 2012 navode da su visoke koncentracije TSH-a (kod hipotireoze) povezane sa abnormalno povišenim vrednostima serumskih lipida. Itterman T. i saradnici, 2012 navode da visok nivo TSH-a u krvi podstiče povećanu oksidaciju LDL čestica. Brojne studije, od kojih je od najvećih Colorado, 2000, potvrđuju da je znatno narušen lipidni profil pacijenata sa hipofunkcijom štitaste žlezde u odnosu na eutiroidne pacijente. Studija Abdel-Gayoum A, 2014 pokazala je pozitivnu povezanost serumskog TSH i dislipidemije, a time i da subklinička hipotireoza predstavlja intermedijarno stanje između eutireoze i klinički izražene hipotireoze kada je u pitanju lipidni profil. Rezultati ove disertacije, potvrdile su postojanje statističke povezanosti vrednosti ukupnog LDL-holesterola, kao i triglicerida sa pojavom hipotireoze kod starijih bolesnika sa SI.

Khawwaja S. i saradnici, 2015 su prateći povezanost HbA1c i vrednosti TSH, ureje i kreatinina, zaključili da je progresija HbA1c praćena progresijom hipotireoidizma, odnosno da je HbA1c važan faktor rizika za nastanak i razvoj hipotireoze, ali i da je obrnuto, hipotireoza takođe faktor rizika za HbA1c. U okviru rezultata ove disertacije, pokazana je statistička povezanost vrednosti ureje i kreatinina u odnosu na postojanje hipotireoze u grupi starijih bolesnika sa SI.

U odnosu na specifične kliničke parametre praćenja SI, posebno se izdvaja njih nekoliko. Meena C. i saradnici, 2012, registruje u grupi bolesnika sa hipotireozom prosečnu vrednost EF na oko 55%, dok se u ovom istraživanju prosečna vrednost EF registruje u nešto manjem procentu- 50%; takođe, u grupi bolesnika sa hipotireozom, u ovoj disertaciji, EF je niža u odnosu na kontrolnu grupu, da bi posle jednogodišnjeg praćenja bilo registrovano smanjenje EF i u kontrolnoj grupi. Podatak da je među ispitanicima sa hipotireozom NYHA klasa bila prosečno niža, korelira sa podacima o prosečno nižim vrednostima EF. Analizom korišćenja terapije SI koja je preporučena od strane mnogobrojnih vodiča pokazala je da se u ovoj grupi starijih bolesnika sa SI i hipotireozom statistički češće koriste beta-blokatori i antikoagulantna terapija.

U odnosu na parametre ishoda, u grupi ispitanika, dakle starijih bolesnika sa SI i hipotireozom, registruje se statički češće smrtni ishod, što se podudara sa bojim podacima iz literature.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Mihajlovic G, Vuksanovic M, Despotovic N, Erceg P, Mitrovic P, Gavrilovic A, Nikolic-Despotovic M, Brajovic M, Vasovic O, Svorcan P, Jovanovic T, Milosevic PD. Thyroid dysfunction in the elderly with heart failure. We know, but do we care? Iran J Public Health (prihvaćen za štampu)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorske disertacije „Hipotireoza kao faktro srčane insuficijencije kod osoba starije životne dobi“ kandidata Dr Gordane Mihajlović, je prvi ozbiljniji rad u našoj literaturi koji u starijoj populaciji povezuje srčanu insuficijenciju i hipotireozu. Polazeći od poznatih činjenica da hormoni štitne žlezde utiču na rad kardiovaskularnog sistema sa jedne strane, a sa druge strane da i sama starost utiče kako na pojavu srčane insuficijencije tako i slabije funkcije štitne žlezde, dr Gordana Mihajlović na osnovu svog istraživanja postavlja zaključak da u starijoj životnoj populaciji u prisustvu hipotireoze, hronična srčana insuficijencija ima lošiju prognozu, sa češćim smrtnim ishodom, sa većim brojem NYHA III i IV klase bolesnika,

manjom EF, većim brojem hospitalizacija, češćom pojavom angine pectoris, višim serumskim vrednostima ureje, kreatinina, kao i holesterola i triglicerida.

Istraživanje u okviru ove doktorske disertacije je urađeno prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su jasni i precizno definisani, dok je naučni pristup originalan, a metodologija detaljno opisana i prilagođena zadatim ciljevima. Rezultati su opširno navedeni, detaljni, ali pregledni, sa jasno navedenom statističkom značajnošću. Diskusija je obuhvatila savremen pregled literature i kritičku ocenu dobijenih rezultata u odnosu na njih. Na kraju, iz dobijenih rezultata su izvedeni odgovarajući zaključci, koji govore u prilog naučnog doprinosa ove disertacije.

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

U Beogradu, 04.07.2016.

Članovi Komisije:

Prof. Dr Predrag Mitrović

Prof. Dr Dragoslav P. Milošević

Mentor:

Prof. Dr Tomislav Jovanović

Komentor:

Prof. Dr Nebojša Despotović

Prof. dr Mladen Davidović