

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sanja Lj. Ilić

**UTICAJ SUBKLINIČKE TIROIDNE
DISFUNKCIJE NA KARDIOVASKULARNI
SISTEM**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Sanja Lj. Ilić

**THE EFFECT OF SUBCLINICAL
THYROID DYSFUNCTION ON THE
CARDIOVASCULAR SYSTEM**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

MENTOR:

Prof. dr Božo Trbojević, redovni profesor na katedri interne medicine
Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Miloš Žarković**, redovni profesor, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu
2. **Doc. dr Vera Ćelić**, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. **Dr sci. med. Biljana Penčić**, naučni saradnik

DATUM ODBRANE: _____

*Veliku zahvalnost na stručnoj pomoći i podršci dugujem
Doc. Veri Čelić i Ass. Marijani Tadić.
Prof. Boži Trbojeviću, mentoru ovog rada zahvaljujem
na razumevanju, pomoći i podršci.
Zahvaljujem se na saradnji kolegama i osoblju
Klinike za internu medicinu KBC "Dr Dragiša Mišović".*

*Posvećujem ovaj rad svojim roditeljima,
sa zahvalnošću, ljubavlju i ponosom.*

UTICAJ SUBKLINIČKE TIROIDNE DISFUNKCIJE NA KARDIOVASKULARNI SISTEM

Sanja Ilić

REZIME

Subklinička tiroidna disfunkcija karakteriše se normalnim vrednostima tiroidnih hormona (tiroksina i trijoditironina) uz povišene ili snižene vrednosti TSH. Poznato je da tiroidni hormoni imaju veliki uticaj na metabolizam lipida, glukoze, funkciju srca i krvnih sudova. U klinički izraženoj hipotireozu i hipertireozu opisane su značajne promene dijastolne i globalne srčane funkcije što vodi povećanom kardiovaskularnom riziku. Kada je u pitanju subklinički poremećaj funkcije tireoideje do sada dobijeni rezultati su prilično nesaglasni.

Cilj studije bio je da se utvrdi da li je subklinička hipotireoza udružena sa aterogenim lipidnim profilom, insulinskom rezistencijom i poremećajem dijastolne i globalne funkcije leve komore i da li su ove promene reverzibilne nakon uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom. Takođe, da li postoji poremećaj insulinske senzitivnosti i funkcije leve komore u subkliničkoj hipertireozu.

Metod: u studiju je bilo uključeno 47 žena sa subkliničkom hipotireozom, 31 žena sa subkliničkom hipertireozom i kontrolnu grupu je činilo 45 žena slične starosti. Svim ispitanicama su urađene analize hormona, lipidni status, HOMA indeksom je procenjena insulinska rezistencija i urađen je ehokardiografski pregled, uz korišćenje tehnike pulsno tkivnog Dopplera. Pacijentkinjama sa subkliničkom hipotireozom uvedena je supstituciona terapija levotiroksinom i nakon godinu dana od normalizovanja vrednosti TSH ponovljene su laboratorijske analize i ehokardiografski pregled.

Rezultati: pacijentkinje sa subkliničkom hipotireozom imale su povišene vrednosti ukupnog holesterola ($6\pm 1\text{mmol/l}$ vs $5\pm 0.95\text{mmol/l}$) kao i LDL-C ($3.8\pm 0.93\text{mmol/l}$ vs $3\pm 0.9\text{mmol/l}$) u odnosu na kontrolnu grupu. Insulinska rezistencija procenjena HOMA-IR bila je prisutna i kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom (2 ± 1.03) i kod pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom (1.71 ± 0.97). Kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom utvrđen je poremećaj dijastolne funkcije

leve komore procenjen odnosom E/A (1.15 ± 0.17) koji se nakon jednogodišnje terapije levotiroksinom popravlja (1.3 ± 0.18). Tei index, pokazatelj globalne funkcije leve komore se kod ovih pacijentkinja popravlja nakon jednogodišnjeg lečenja (0.52 ± 0.08 vs 0.46 ± 0.07). Dijastolna disfunkcija postoji i kod pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom E/A (1.15 ± 0.22).

Zaključak: poremećeni lipidni profil kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom kao i ehokardiografski parametri, pokazatelji dijastolne i globalne funkcije leve komore se popravljaju nakon jednogodišnjeg lečenja levotiroksinom. Kod pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom prisutna je dijastolna disfunkcija leve komore kao i kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom, mada su mehanizmi nastanka različiti. Subklinička tiroidna disfunkcija može se smatrati poremećajem koji vodi povećanom kardiovaskularnom riziku.

Ključne reči: subklinička hipotireoza, subklinička hipertireoza, lipidi, insulinska rezistencija, dijastolna disfunkcija.

THE EFFECT OF SUBCLINICAL THYROID DYSFUNCTION ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Sanja Ilić

SUMMARY

Subclinical thyroid dysfunction is characterized by thyroid hormone (thyroxin and triiodothyronine) levels within their reference ranges, with either elevated or decreased levels of TSH. Thyroid hormones regulate the metabolism of lipids and glucose, and the function of blood vessels and the heart. In clinically pronounced hypothyroidism and hyperthyroidism, significant changes in diastolic and global heart function increase the risk of cardiovascular disease. However, research of subclinical thyroid dysfunction has produced conflicting results and medical opinions.

One of the goals of this study was to determine whether subclinical thyroid dysfunction is associated with an atherogenic lipid profile, insulin resistance, and abnormal diastolic and global function of the left ventricle, as well as whether such pathological changes were reversed following levothyroxin replacement therapy. Another goal of this study was to evaluate insulin sensitivity and left ventricle function in subclinical hypothyroidism.

Method: The study recruited 47 women with subclinical hypothyroidism, 31 women with subclinical hyperthyroidism, and 45 women of comparable age for the control group. All participants were tested for their hormone levels, lipid status, insulin resistance (evaluated by HOMA index), and heart function (evaluated via echocardiogram, using pulsed tissue Doppler imaging). Patients with subclinical hypothyroidism received levothyroxin replacement therapy, and underwent testing one year after their TSH levels reached reference range.

Results: Relative to the control group, patients with subclinical hypothyroidism had elevated levels of cholesterol (6 ± 1 mmol/l vs. 5 ± 0.96 mmol/l) and LDL-C (3.8 ± 0.93 mmol/l vs 3 ± 0.9 mmol/l). Insulin resistance determined by HOMA-IR was found in patients with subclinical hypothyroidism (2 ± 1.03) and subclinical hyperthyroidism (1.71 ± 0.97). Patients with subclinical hypothyroidism had decreased diastolic function of the left ventricle, as determined by the E/A ratio (1.15 ± 0.17), which improved after 1-year levothyroxin replacement therapy (1.3 ± 0.18). The Tei

index, which indicates global function of the left ventricle, improved in these patients after the 1-year therapy (0.52 ± 0.08 vs. 0.46 ± 0.07). Diastolic dysfunction was also found in patients with subclinical hyperthyroidism ($E/A = 1.15 \pm 0.22$).

Conclusions: In patients with subclinical hypothyroidism, perturbed lipid profiles and echocardiograph parameters—which are indicators of diastolic and global function of the left ventricle—improve after 1-year levothyroxin replacement therapy. Though diastolic dysfunction is found in patients with subclinical hypothyroidism as well as in patients with subclinical hyperthyroidism, its developmental origins differ between the two patient groups. Thus, subclinical thyroid dysfunction may be considered a pathological condition that increases the risk of cardiovascular disease.

Key words: subclinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, lipids, insulin resistance, diastolic dysfunction

SADRŽAJ

1.0. UVOD

1.1. Subklinička tiroidna disfunkcija	1
1.2. Subklinička hipotireoza	1
1.3. Subklinička hipertireoza	8
1.4. Tiroidni hormoni i kardiovaskularni sistem	12
1.4.1. Efekat tiroidnih hormona na kardiovaskularnu hemodinamiku	13
1.4.2. Direktan uticaj tiroidnih hormona na srce	15
1.5. Kardiovaskularni rizik u subkliničkoj hipotireozi	16
1.5.1. Srčana funkcija u subkliničkoj hipotireozi	16
1.5.2. Vaskularni sistem i subklinička hipotireoza	18
1.5.3. Lipidi u subkliničkoj hipotireozi	20
1.6. Kardiovaskularni rizik u subkliničkoj hipertireozi	23
1.7. Tiroidni hormoni i insulinska rezistencija	26

2.0. CILJEVI

30

3.0. METODE ISTRAŽIVANJA

31

3.1. Ispitanici	31
3.2. Prikupljanje podataka	31
3.3. Statistička analiza	34

4.0. REZULTATI

35

4.1. Subklinička hipotireoza-demografske karakteristike i opšti klinički parametri ispitivane populacije	35
4.2. Subklinička hipertireoza-demografske karakteristike i opšti klinički parametri ispitivane populacije	40
4.3. Korelacione analize u posmatranoj populaciji	42
4.4. Struktura i funkcija leve komore kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom	46
4.5. Struktura i funkcija leve komore kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom	49
4.6. Korelacione analize u populaciji ispitanica sa subkliničkom hipotireozom	53

5.0. DISKUSIJA

57

5.1. Lipidi u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji	57
5.2. Insulinska rezistencija u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji	63
5.3. Ehokardiografski parametri u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji	69

6.0. ZAKLJUČCI

80

7.0. LITERATURA

82

1.0. UVOD

1.1. Subklinička tiroidna disfunkcija

Subklinička tiroidna disfunkcija ili «blaga» tiroidna bolest je čest poremećaj, uglavnom kod osoba srednjeg i starijeg životnog doba (1). Veća senzitivnost eseja i češće određivanje serumskog tireostimulišućeg hormona (TSH), rezultiralo je većim brojem osoba koje su imale nenormalne vrednosti TSH, koje je trebalo objasniti i koje su zahtevale dodatnu dijagnostiku (2). I dalje postoje kontroverzna mišljenja u vezi definisanja, kliničkog značaja, potrebe za brzom dijagnostikom i lečenjem subkliničke tiroidne disfunkcije (3).

Subklinička tiroidna disfunkcija (SCTD) karakteriše se vrednostima slobodnog serumskog trijodtironina (T3) i tiroksina (tetrajodtironina, T4) u okviru granica referentnih vrednosti, uz nenormalne vrednosti TSH (4). Prema mišljenju nekih autora, subklinička tiroidna disfunkcija je laboratorijska dijagnoza. Osobe sa ovim poremećajem imaju samo neke, ili nejasne kliničke znake ili simptome tiroidne disfunkcije (2). Zato je vrlo važno da referentne vrednosti za TSH budu standardizovane i da laboratorije budu uključene u odgovarajuće procedure za kontrolu kvaliteta kako bi dobijeni rezultati bili sigurno tačni i ponovljivi (5). Metod za određivanje TSH treba da ima senzitivnost od najmanje 0,02 mIU/L i ova senzitivnost treba da bude nezavisno utvrđena u svakoj laboratoriji (5).

1.2. Subklinička hipotireoza

Subklinička hipotireoza se definiše kao stanje blagog do umerenog slabljenja funkcije štitaste žlezde, koje se karakteriše normalnim nivoima tiroidnih hormona u serumu uz blago povišene koncentracije TSH (6, 7). Po mišljenju nekih stručnjaka (2) prema vrednostima TSH, pacijenti sa subkliničkom hipotireozom mogu se podeliti u dve grupe, grupu onih sa blago povišenim vrednostima TSH (4.5-10 mIU/L) i grupu pacijenta sa značajnije povišenim vrednostima TSH u serumu (>10 mIU/L).

Etiologija subkliničke hipotireoze je ista kao i etiologija izražene kliničke hipotireoze (3, 6, 7) i data je u tabeli 1.

TABELA 1. Uzroci subkliničke hipotireoze

-
1. Hronični autoimuni tiroiditis (faktori rizika: pozitivna porodična anamneza za autoimune bolesti tireoideje u porodici, udružene autoimune bolesti, Down sindrom, Turnerov sindrom).
 2. Povišen TSH u subakutnom tiroiditisu, postporođajnom tiroiditisu, bezbolnom tiroiditisu.
 3. Povreda tireoideje: parcijalna tiroidektomija ili neka druga hirurška intervencija na vratu, terapija radioaktivnom J, terapija zračenjem vrata ili glave.
 4. Primena lekova koji oštećuju funkciju štitaste žlezde: jodidi ili medikamenti koji sadrže jod (amiodaron, jodna kontrastna sredstva), litijum, citokini (interferon), aminoglutetamid, ethionamid, sulfonamidi i sulfonilureja.
 5. Neadekvatna supstituciona terapija kliničke hipotireoze (nedovoljna doza levotiroksina, interakcija sa drugim lekovima npr. gvoždje, kalcijum karbonat,olestiramin, vlakna, povećan klirens T4 npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, malapsorpcija).
 6. Tiroidna infiltracija (amiloidoza, sarkoidoza, hemohromatoza, Riedel tiroiditis, cistinoza, SIDA, primarni tiroidni limfom).
 7. Toksične supstance, industrijski agensi.
 8. Mutacije gena za TSH receptor.
-

Najčešći uzrok subkliničke hipotireoze je hronični limfocitni tiroiditis, Hashimoto tiroiditis, autoimuni poremećaj, koji se javlja sedam puta češće kod žena nego kod muškaraca i incidenca raste sa starošću. Uloga autoimunosti u nastanku ovog tiroiditisa pretpostavljena je na osnovu nalaza histološke slike difuzne limfocitne infiltracije tiroidne žlezde (8). Bolesnici sa Hashimoto tiroiditisom su dugo eutiroidni, nalaz antitela prema tiroidnoj peroksidazi potvrđuje dijagnozu autoimunog tiroiditisa kod osoba sa karakterističnim kliničkim nalazom, prisustvom čvrste, elastične lobularne strume. Antiperoksidazna antitela (TPO At) se nalaze u 95 do 100% obolelih, dok su tireoglobulinska antitela (Tg At) nespecifična i nalaze se u 60% obolelih. Titar TPO At je u mnogo boljoj korelaciji sa porastom TSH, nego titar Tg At i test na TPO At je

najosetljiviji test za laboratorijsku potvrdu dijagnoze hroničnog autoimunog tiroiditisa (9, 10). Ultrasonografskim pregledom se potvrđuje dijagnoza Hashimoto tiroiditisa, patognomonični nalaz je hipoehogena žlezda, sa izraženim septama i pseudonodusima (11). Autoimuni tiroiditis je često udružen sa drugim stanjima endokrine insuficijencije kao što su hipoparatiroidizam, adrenalna insuficijencija, hronična mukokutana kandidijaza, tip 1 dijabetesa i insuficijencija jajnika. Pacijenti sa autoimunskim tiroiditisom imaju sklonost ka pojavi drugih organ specifičnih bolesti kao što su vitiligo, atrofijski gastritis, perniciozna anemija, sistemska skleroza i Sjogrenov sindrom (12, 13).

Primarna hipotireoza može nastati kao posledica lečenja koje deluje razorno na štitastu žlezdu, kao npr. terapija radioaktivnim jodom ili kao posledica zračne terapije vrata kod pacijenata sa limfomima, leukemijama, posle transplantacije kostne srži (14). Hemoterapija, takođe, može dovesti do hipotireoze. Primena tamoksifena može da poveća rizik za nastanak autoimunog tiroiditisa, kod žena lečenih od karcinoma dojke (15). Prolazni ili trajni porast vrednosti TSH, viđa se posle subakutnog, postporođajnog i bezbolnog tiroiditisa i posle parcijalne tiroidektomije. Neki lekovi mogu da dovedu do subkliničke ili izražene hipotireoze pokretanjem autoimunog tiroiditisa (jedinjenja koja sadrže jod, litijum, citokini, interferon) (16). Amiodaron lek bogat jodom, koji se koristi za lečenje srčanih aritmija, može da inhibira proizvodnju tiroidnih hormona. Hronično povećan unos joda tokom terapije amiodaronom, može da poveća prevalencu hroničnog autoimunog tiroiditisa u genetski predodređenih osoba i dovede do hipotireoze (17). Postpartalni period karakteriše povećan rizik za razvoj subkliničke ili klinički ispoljene hipotireoze (18). Dijagnoza subkliničkog hipotiroidizma se postavlja na osnovu laboratorijskih analiza, povišenih vrednosti TSH i normalnih vrednosti FT4. Iako nije neophodno, korisno je i određivanje antitela, posebno anti TPO At, zbog njihove visoke specifičnosti za Hashimoto tiroiditis (19).

Samo trajni ili progresivni subklinički hipotiroidizam se može smatrati ranom fazom tiroidne bolesti. Ponekad je teško napraviti razliku između prolaznog poremećaja funkcije štitaste žlezde i blage hipofunkcije. Prolazni hipotiroidizam može biti uzrokovan virusnom infekcijom (u subakutnom tiroiditisu) ili autoimunim procesom (postporođajni, bezbolni ili nemi tiroiditis). Dugotrajno praćenje pacijenata koji su preležali subakutni tiroiditis, pokazalo je da virusna infekcija može da pokrene autoimuni proces, koji na kraju može dovesti do trajne hipotireoze (3, 20). Zato je neophodno proveravati vrednost TSH i posle 6 do 12 meseci, kako bi se potvrdilo da se

radi o trajnoj subkliničkoj hipotireozii. Na ovaj način se proverava i eventualna mogućnost laboratorijske greške. Lečenje se savetuje samo kod trajnih i progresivnih oblika subkliničke hipotireoze.

Prolazno povišene vrednosti TSH u serumu, se mogu videti kod osoba lečenih lekovima koji imaju centralnu neurodopaminergičku aktivnost, kao što su metoklopramid i fenotiazini (20). Prolazni porast TSH je takođe čest kod pacijenata koji u sklopu nekog drugog teškog oboljenja, prolaze kroz fazu oporavka od eutiroidnog «sick Syndroma» (21). Lažno povišene vrednosti TSH mogu biti i rezultat laboratorijskih grešaka, u slučaju prisustva heterofilnih antitela (22). Pacijenti sa bubrežnom slabošću kao i pacijenti sa nelečenom insuficijencijom nadbubrega, mogu imati povišene vrednosti TSH (23). Retki uzroci povišenih vrednosti TSH su TSH sekretujućii tumori hipofize ili izolovana rezistencija hipofize na tiroidne hormone (24). Studija koja se bavila izučavanjem nacionalnog zdravlja i ishrane (the third National Health and Nutrition Examination Survey NHANES III) je ispitivala vrednost serumskog TSH u 13344 zdravih osoba, starijih od 12 godina (isključene su bile trudnice, osobe koje uzimaju estrogene, androgene, litijum, osobe sa pozitivnim TPO At ili osobe koje se leče zbog poremećaja funkcije štitaste žlezde) i u ovoj izabranoj populaciji referentne vrednosti koncentracije TSH (2,5-97,5 percentil) bile su 0,45 do 4,12 mIU/L (25, 2). Neki istraživači predlažu da gornja granica za normalne vrednost TSH u serumu bude 2,5 mIU/L. Primećeno je da osobe sa vrednostima TSH većim od 2,5 mIU/L češće razvijaju pravu kliničku hipotireozu i imaju veću prevalencu antitiroidnih antitela nego osobe sa vrednostima TSH između 0,5 i 2,5 mIU/L (26). Iako se vrednosti TSH veće od 2,5 mIU/L i manje od 4,5 mIU/L mogu videti kod nekih osoba u ranoj fazi hipotireoze i kod onih sa mogućim Hashimoto tiroiditisom, ovakve vrednosti se mogu objasniti i pulsatilnim lučenjem TSH kod zdravih osoba i prisustvom heterofilnih antitela, tako da je definisano da referentne vrednosti za TSH iznose 0,45 do 4,5 mIU/L (25, 2).

Prevalenca subkliničke hipotireoze u odrasloj populaciji iznosi 4 do 8,5% (1, 25). Prevalenca se povećava sa starenjem i kod žena starijih od 60 godina iznosi 20% (1, 25). Godišnje 2 do 5% pacijenata koji su imali subkliničku hipotireozu razvije klinički izraženu hipotireozu. Nivo TSH je prediktivni faktor za nastanak kliničke hipotireoze, starost, ženski pol, pozitivna TPO AT su takođe udružena sa povećanim rizikom za prelazak u klinički, manifestni oblik bolesti (26). Rizik od prelaska u klinički izraženu hipotireozu je veći ukoliko su inicijalne vrednosti TSH 12-15 mIU/l. Visok rizik za

prelazak u klinički izraženu hipotireozu postoji i kod trudnica sa asimptomatskim autoimunim tiroiditisom (27). Moguć je i spontani oporavak i normalizacija vrednosti TSH, iako je fenomen još uvek nejasan. Jedna studija je pokazala, praćenjem velikog broja ispitanika sa blago povišenim vrednostima TSH (5,5-10 mIU/l) i negativnim TPO At, da tokom 1-2 godine spontano dolazi do normalizacije vrednosti TSH (28).

Odluka da li započeti lečenje subkličke hipotireoze uglavnom zavisi od procene kliničkih simptoma i znakova bolesti. Pacijenti sa subkličkom hipotireozom imaju blage, nespecifične simptome hipotiroidizma, kao što su slabost i konstipacija. Zato pacijente sa povišenim vrednostima TSH treba pitati o simptomima i znacima hipotiroidizma, prethodnom lečenju hipertireoze ili hipotireoze, uzimanju lekova koji mogu da poremete funkciju štitaste žlezde. Danas je dostupan veliki broj testova kojim se može proceniti prisustvo različitih simptoma i znakova deficita tiroidnih hormona (koji su manje osetljivi u blagom obliku bolesti) ili za ispitivanje raspoloženja, pamćenja ili kvaliteta života. Klinička slika hipotireoze se promenila poslednjih godina, zato što se bolest sve češće dijagnostikuje u ranoj fazi, tako da se retko viđa slika teške, dugogodišnje bolesti. Stari klinički scoring sistemi ne mogu da ukažu na postojanje simptoma blage bolesti čak ni kada su prisutni, a stvar se dodatno komplikuje time što su nespecifični simptomi hipotireoze prisutni i kod zdravih osoba (29, 30). Još uvek je nejasna veza između depresije i hipofunkcije štitaste žlezde. Autoimuni tiroiditis je mnogo češći kod depresivnih pacijenata nego kod zdravih (20 vs 5%) (31).

Grupe Billevicz i Seshadri su napravile upitnike za procenu težine simptoma hipotireoze koji su mogli da se primene za procenu eventualno kliničkog značaja subkličke hipotireoze (32). U Kolorado studiji upitnik je obuhvatao 17 tiroidnih simptoma i pokazalo se da postoji jasna korelacija između tipa simptoma (suva koža, loše pamćenje, usporeno razmišljanje, mišićna slabost, zamor, mišićni grčevi, nepodnošenje hladnoće, podbulost očiju, opstipacija i promuklost), broja simptoma i vrednosti TSH (33). Sa progresijom bolesti povećava se broj simptoma. Eutiroidne osobe su prijavile 12,1% navedenih simptoma, pacijenti sa izraženom hipotireozom 16,6% ($p < 0.05$ vs eutiroidna grupa) i osobe sa subkličkom hipotireozom 13,8% ($p < 0.05$ vs eutiroidna grupa). U studiji koju je radio Cooper sa saradnicima, (34) pacijenti sa subkličkom hipotireozom su imali veću prevalencu simptoma hipotireoze nego kontrolna grupa eutiroidnih, koja je po godinama starosti i polu odgovarala grupi ispitanika. Kong i saradnici su u svojoj studiji (35) pokazali da su se žene sa subkličkom hipotireozom žalile na zamor (83%) i dobijanje u težini (80%). 50% žena

je imalo povišen nivo anksioznosti (36). Smanjenu sposobnost pamćenja je imao mali broj ispitanika sa subkliničkom hipotireozom (37, 38) ali novije, veće studije nisu potvrdile ove rezultate.

Prisustvo simptoma hipotireoze kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom ostaje kontroverzno. Na osnovu kliničkih simptoma teško je razlikovati eutiroidnu osobu od one sa subkliničkom hipotireozom. Mnogi simptomi su nespecifični i povezani su sa težinom bolesti, dužinom trajanja bolesti, individualnom osetljivošću perifernih ciljnih organa na deficit tiroidnih hormona (3).

Kada su u pitanju pacijenti sa subkliničkom hipotireozom nije tačno određena vrednost TSH u serumu pri kojoj je indikovano uvođenje supstitucione terapije levotiroksinom (1). Kako vrednost TSH raste i približava se vrednosti od 10 mIU/L opravdanije je uvođenje terapije. Vrlo je važno uzeti u obzir kliničko stanje pacijenta. Dosadašnja klinička iskustva o kojima govori i literatura (35, 39) pokazuju da se terapija uglavnom uvodi radi otklanjanja simptoma i snižavanja vrednosti LDL holesterola. Do sada urađene studije nisu pokazale smanjenje morbiditeta i mortaliteta nakon uvođenja supstitucione terapije. Jedini rizik od uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom je razvoj subkliničke hipertireoze koja se može pojaviti u 14 do 21% lečenih levotiroksinom (40, 41).

Iako rano uvođenje terapije levotiroksinom ne može da izmeni prirodni tok bolesti, može da prevenira pojavu simptoma i znakova izražene hipotireoze. Do sada raspoloživi podaci ne potvrđuju jasnu korist od ranog uvođenja terapije (35) i uglavnom se rutinski ne uvodi supstituciona terapija pri vrednostima TSH između 4,5 i 10 mIU/L, ali se savetuje retestiranje funkcije štitaste žlezde nakon 6 do 12 meseci. Pojedine osobe mogu imati izražene simptome hipotireoze i pri vrednostima TSH između 4,5 i 10 mIU/L, i kod njih se može na nekoliko meseci uvesti terapija levotiroksinom, ali je potrebno praćenje pacijenata, i ukoliko postoji jasno poboljšanje u smislu nestajanja simptoma, ili korigovanja dislipidemije terapija se može nastaviti (39). Kada se započne terapija levotiroksinom treba kontrolisati TSH nakon 8 do 12 nedelja i eventualno korigovati terapiju prema vrednostima TSH. Ukoliko je postojala hiperholesterolemija ili druga dislipidemija pre uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom, savetuje se proveriti lipidnog profila, i ukoliko nije došlo do adekvatnog poboljšanja, neohodno je uvesti dodatnu terapiju za dislipidemiju. Tada je poželjno i reevaluirati simptome hipotireoidizma i ukoliko su prisutni i pored terapije, ili su se pojavili neželjeni efekti terapije, bolje je prekinuti terapiju levotiroksinom posle 3 do 6 meseci lečenja (6). Kod

pacijenata sa vrednostima TSH većim od 10 mIU/L, primenjuje se supstitucionna terapija levotiroksinom, obzirom i na to da progresija u klinički oblik bolesti iznosi 5%. Cilj terapije je da spreči manifestaciju i posledice hipotireoze kod pacijenata kod kojih bi došlo do progresije bolesti (1).

Posebnu pažnju treba posvetiti subkliničkoj hipotireozi kod trudnica, jer je utvrđena veza između subkliničke hipotireoze i neželjenog ishoda trudnoće za majku i za plod. Savetuje se određivanje vrednosti TSH kod svih trudnica i žena koje planiraju trudnoću, ukoliko imaju pozitivnu porodičnu ili ličnu anamnezu za bolesti štitaste žlezde, fizičke znake strume ili hipotireoze, tip 1 šećerne bolesti, ili pozitivnu porodičnu ili ličnu anamnezu za autoimune bolesti. Ukoliko se trudnice već leče zbog hipotireoze, ali su vrednosti TSH u opsegu koji ukazuje na subkliničku hipotireozu, odnosno nezadovoljavajuću supstituciju, neophodna je korekcija terapije (1). Trudnicama kao i ženama koje planiraju trudnoću treba uvesti supstitucionu terapiju levotiroksinom ukoliko imaju povišene vrednosti TSH (iznad 2,5 mIU/L) jer je utvrđena povezanost visokog TSH i povećanog rizika od prekida trudnoće, kao i poremećaja neurološkog i psihomotornog razvoja fetusa (42). Preporuke za trudnoću zahtevaju da vrednosti TSH budu 2,5 mIU/L ili niže (43). Treba napomenuti da su potrebe za levotiroksinom tokom trudnoće veće, tako da trudnice treba kontrolisati svakih 6 do 8 nedelja i prema vrednostima TSH korigovati terapiju (4). Tokom trudnoće potrebno je povećati supstitucionu dozu levotiroksina za 25-50%, zavisno od uzroka hipotiroidizma. Nakon porođaja kod većine žena treba redukovati dozu levotiroksina na onu koja je bila zadovoljavajuća pre trudnoće (43).

Kada se kod pacijenata koji su već na supstitucionoj terapiji levotiroksinom zbog kliničke hipotireoze, utvrde povišene vrednosti TSH, dozu levotiroksina treba korigovati, kako bi se nivo TSH doveo u opseg referentnih vrednosti. Izuzetak čine starije osobe, kod kojih se i vrednost TSH od 7 mIU/L smatra zadovoljavajućom, naročito ukoliko su prisutni i komorbiditeti. Minimalni porast TSH ne zahteva korekciju terapije ukoliko se bolesnik dobro oseća, naročito ukoliko boluje od srčanih aritmija ili nekih drugih kardioloških bolesti (1).

1.3. Subklinička hipertireoza

Subklinička hipertireoza karakteriše se niskim ili nemerljivim vrednostima TSH u serumu uz normalne koncentracije FT4 i FT3 (25). Ovaj entitet se izdvojio kao poseban sa povećanjem osetljivosti testova za određivanje TSH u serumu. Subklinička hipertireoza je prvi put registrovana kao ugašen odgovor TSH na delovanje TRH (44). Sa uvođenjem imunometrijskih eseja za određivanje TSH druge generacije bilo je moguće razlikovati subnormalne od normalnih vrednosti TSH (45) a uvođenjem eseja treće generacije, koji imaju senzitivnost 0,01-0,02 mIU/L, može se razlikovati kompletna supresija od delimične supresije TSH, kod pacijenata sa subkliničkom hipertireozom ili nekim drugim kliničkim stanjima (46, 47). Iako su po definiciji u subkliničkoj hipertireozi, tiroidni hormoni unutar granica referentnih vrednosti, oni su često na gornjoj granici referentnog opsega.

Dijagnoza je prvenstveno laboratorijska, jer su znaci i simptomi hipertiroidizma nespecifični i mogu biti prisutni kod osoba sa subkliničkom hipertireozom ali i odsutni kod bolesnika sa izraženom hipertireozom, naročito u starijoj populaciji (48). Uz to lekari bi trebalo da razmotre 3 važne činjenice kada tumače rezultate hormona štitaste žlezde: 1. sekrecija TSH ima cirkadiani ritam, sa višim vrednostima u ranim jutarnjim satima i nižim vrednostima posle podne; 2. sekrecija TSH je pulsatilna; 3. poluživot TSH iznosi 15 minuta (48).

Iako se sistematski skrining za subkliničku tiroidnu disfunkciju ne preporučuje od strane Američkih stručnjaka iz 2004. god, potrebno je ispitivanje visokorizičnih osoba (49). Kod pacijenata sa subkliničkom tiroidnom bolešću možemo razlikovati one sa blažom i izraženijom disfunkcijom. Pacijenti sa subkliničkom hipertireozom svrstavaju se u 2 kategorije: pacijenti sa niskim ali merljivim TSH (0.1 - 0.4 mIU/L) koji imaju blaži oblik subkliničke hipertireoze, gradus I, i oni sa nemerljivim TSH (manji od 0,1 mIU/L) koji imaju teži, izraženiji oblik subkliničke hipertireoze, gradus II. Gradus I subkliničke hipertireoze je 3 do 4 puta češći od gradusa II. Rizik za progresiju gradusa I u izraženu, klinički manifestnu hipertireozu je veoma mali. Godišnje 2 do 5% slučajeva sa gradusom II bolesti progredira u klinički izraženu bolest (50).

Subklinička hipertireoza kao i tireotoksikoza može da bude egzogena i endogena. Najčešće se sreće egzogena subklinička hipertireoza, koja je u stvari posledica nenamerne, prekomerne doze supstitucione terapije levotiroksinom u hipotireozi, ili

namerne usled primene supresivne terapije levotiroksinom zbog benigne ili maligne bolesti tireoideje (48).

Endogena subklinička hipertireoza može da bude uzrokovana Gravesovom bolesti, toksičnom multinodoznom strumom, toksičnim adenomom ili tiroiditisom (51). Sekretija TSH može da bude prolazno snižena u eutiroidnom "sick syndromu" ili usled unošenja lekova kao što su kortikosteroidi, dobutamin, amiodaron, dopamin. U ovim stanjima se nalaze i niže ili nisko-normalne vrednosti T4 i T3 (52). Niske vrednosti TSH se normalno nalaze u prvom trimestru trudnoće (53).

TABELA 2. Uzroci subkliničke hipertireoze (ili niske serumske vrednosti TSH)

<u>Endogeni</u>	
Trajni	Toksični adenom Toksična multinodozna struma Gravesova bolest Centralni hipotiroidizam (bolesti hipofize)
Prolazni	Subakutni tiroiditis Bezbolni tiroiditis Postporođajni tiroiditis Eutiroidni «Sick Syndrom» Period nakon započinjanja tireosupresivne terapije u izraženoj hipertireozii
Ostali	Prvi trimestar trudnoće
<u>Egzogeni</u>	
Jatrogeni	Prevelika doza levotiroksina (najčešći uzrok) Tajni (skriveni unos levotiroksina) Lekovima izazvan tiroiditis (amiodaron, α -IFN) Prevelik unos jodida (radiografski kontrasti) Lekovi koji snižavaju TSH (steroidi, dopamin)

Prevalenca subkliničke hipertireoze u opštoj populaciji iznosi između 0,7 i 12,4% (54). Tokom terapije levotiroksinom subklinička hipertireoza se sreće u oko 10 do 30% pacijenata (55). Endogeni oblik je češći kod žena nego kod muškaraca, i kod starijih osoba. Gravesova bolest preovladava u područjima gde je unos joda hranom visok, dok je toksična nodozna struma češća u područjima sa niskim unosom joda (56).

Veliki broj različitih studija je naveo različite podatke o prevalenci endogene subkliničke hipertireoze, a ova varijabilnost se može objasniti time što prevalenca zavisi od uzroka bolesti, pola i starosti ispitanika, unosa joda, osetljivosti metode koja se koristi za merenje TSH, definicije normalnog opsega vrednosti TSH (3). Kod pacijenata sa endogenom subkliničkom hipertireozom, neophodno je redovno praćenje vrednosti TSH, kako bi se procenilo da li bolest napreduje u izraženi, klinički oblik. Ovo je naročito važno prilikom donošenja odluke da li lečiti mlade i sredovečne pacijente (3). Kod starijih pacijenata, atrijska fibrilacija može da bude prva manifestacija subkliničke hipertireoze, (57) a kliničke posledice hipertireoze su kod starijih osoba daleko ozbiljnije nego kod mlađih.

Studije koje su procenjivale prisustvo simptoma i znaka hipertireodizma kod osoba sa egzogenom subkliničkom hipertireozom (58, 59, 60) pokazale su da ovi pacijenti imaju veću prevalencu tahikardije, tremor, nepodošenje toplote, pojačano znojenje, nervozu, anksioznost, u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom. Pacijenti koji su na supresivnoj terapiji levotiroksinom mogu da imaju izražene simptome hipertireoze (3) i zato ukoliko su simptomi prisutni, treba razmotriti u kojoj meri je neophodno suprimirati TSH, jer se uglavnom radi o terapiji koja je dugoročna.

Nekoliko studija je procenjivalo simptome i znake hipertireoze kod osoba sa endogenom subkliničkom hipertireozom i primećeno da starije osobe sa jako sniženim vrednostima TSH (gradus II), imaju simptome hipertireoze gotovo isto kao i oboleli od kliničke izražene hipertireoze. Kod osoba sa endogenom subkliničkom hipertireozom, izraženi su simptomi adrenergičke hiperaktivnosti i kod mlađih i sredovečnih osoba, i simptomi su sigurno u vezi sa starošću bolesnika, trajanjem bolesti i individualnom osetljivošću na dejstvo hormona (3).

Ukoliko je osoba kod koje su izmerene niže vrednosti TSH u serumu bez simptoma bolesti, savetuje se kontrola hormona nakon 1-3 meseca. Prisustvo simptoma (kao npr. srčane aritmije) zahteva ponovnu kontrolu hormona već posle 2 nedelje (61). Istraživanja pokazuju da se u 50% slučajeva vrednosti TSH spontano normalizuju,

naročito kada je u pitanju Gradus I bolesti. Dijagnoza subkliničke hipertireoze postavlja se ukoliko se i posle 3-6 meseci praćenja nalaze niske vrednosti TSH (62).

Pitanje terapije subkliničke hipertireoze je kontroverzno. Neophodan je individualni pristup svakom pacijentu, procena stepena bolesti i posledica nelečenog poremećaja (2).

Ukoliko je u pitanju egzogeni oblik bolesti, zbog terapije levotiroksinom, treba prilagoditi dozu levotiroksina, ali i uzeti u obzir da je u nekim slučajevima (stanje posle tireoidektomije zbog karcinoma štitaste žlezde) neophodna supresivna doza levotiroksina (2). Kod endogenih oblika bolesti, npr. subkliničke hipertireoze izazvane Gravesovom bolesti, kod mladih osoba se savetuje praćenje, kontrola hormona svaka 3 meseca, jer su studije pokazale da ponekad dolazi do spontane remisije bolesti (62).

Ukoliko je uzrok subkliničke hipertireoze, nodozna ili polinodozna struma, retko dolazi do remisije, pa je neophodna terapija radioaktivnim jodom ili hirurško lečenje. Tireotoksična faza tireoiditisa je prolazno stanje koje uglavnom traje 2 do 3 meseca, spontano prolazi i ne zahteva terapiju osim simptomatske (63).

Pacijente sa gradusom I subkliničke hipertireoze, sa lako sniženim vrednostima TSH (0,1-0,4 mIU/L), ne treba lečiti ali je neophodno praćenje ovih osoba i kontrola hormona jednom u 6 meseci. Lečenje je obavezno kod pacijenata starijih od 65 godina i kod osoba sa komorbiditetima, kao što su bolesti srca (atrijalna fibrilacija, angina, srčana slabost) ili osteoporoza i kod osoba kod kojih su prisutni simptomi koji ukazuju na hipertireozu, i postmenopauzalnih žena (posebno onih koje nisu tretirane estrogenima i bifosfonatima) (62). Nedavno sprovedena meta-analiza ukazuje na porast stope smrtnosti kod osoba starijih od 60 godina sa subkliničkom tiroidnom disfunkcijom (64).

Pacijenti sa ozbiljnijim oblikom subkliničke hipertireoze (gradus II) koji imaju simptome i konstantno imaju niže vrednosti TSH od 0,1 mIU/L, treba da se leče zbog poremećaja koji je uzrok hipertiroidizma (62). Terapija antitiroidnim lekovima u trajanju od 3 do 6 meseci, može se koristiti za procenu eventualno povoljnog efekta normalizacije TSH na kvalitet života, srčanu frekvencu, pre definitivnog lečenja radioaktivnim jodom ili hirurški. Obično je dovoljna mala doza antitiroidnih lekova (metimazol 5 do 15 mg dnevno ili propiltiouracil 50 do 150 mg dnevno) za normalizaciju serumskog TSH. Međutim, kod simptomatskih pacijenata sa endogenom subkliničkom hipertireozom, u prisustvu postojeće srčane bolesti, poremećaja ritma ili hipertrofije leve komore, treba razmotriti definitivno lečenje (3). Potencijalna korist od terapije uključuje poboljšanje kardiovaskularnih parametara i mineralne gustine kostiju.

Još uvek nema preciznih podataka o dugoročnoj koristi korekcije subkliničke hipertireoze, naročito nema studija sa klinički važnim zaključcima o uticaju na kardiovaskularne bolesti i stanje koštanog sistema. Jedna prospektivna ali nekontrolisana studija je pokazala da kod osoba sa subkliničkom hipertireozom tireosupresivni lekovi snižavaju srčanu frekvencu, atrijalne i ventrikularne prevremene udare, indeks mase leve komore, debljinu interventrikularnog septuma, debljinu zadnjeg zida leve komore. Potrebne su studije sa dužim trajanjem koje bi pokazale da li korekcija subkliničke hipertireoze popravlja kardiovaskularne ili koštane parametre. U nedostatku ovih podataka, odabir pacijenata sa endogenom subkliničkom hipertireozom koji će dobiti tireosupresivnu terapiju, zavisi od stepena supresije TSH i prisustva poznatih faktora rizika za komplikacije subkliničke hipertireoze (62).

1.4. Tiroidni hormoni i kardiovaskularni sistem

Odavno je poznato da najkarakterističniji simptomi i klinički znaci poremećaja funkcije štitaste žlezde, nastaju kao posledica delovanja tiroidnih hormona na kardiovaskularni sistem (65). Tiroidni hormoni deluju na kardiovaskularni sistem različitim mehanizmima: direktnim delovanjem na miokard, posredstvom simpatičkog nervnog sistema i menjanjem periferne cirkulacije (66). Oba poremećaja, i hipertiroidizam i hipotiroidizam, dovode do promene srčane kontraktilnosti, miokardne potrošnje kiseonika, minutnog volumena srca, krvnog pritiska i sistemske vaskularne rezistencije (67, 68). U većini slučajeva ove kardiovaskularne promene su reverzibilne, ukoliko se na vreme prepozna i leči poremećaj tiroidne funkcije (69).

Tiroidni hormoni deluju na gotovo sve ćelije i organe, i mehanizmi njihovog delovanja i na ćelijskom i na molekularnom nivou, su dobro proučeni (70). U štitastoj žlezdi se pod uticajem TSH sintetišu tiroidni hormoni tiroksin ili tetrajodtironin - T₄ i trijodtironin - T₃. Štitasta žlezda prvenstveno luči T₄ (oko 85%) koji se konvertuje u T₃, pod dejstvom enzima 5'-monodejodinaze, u jetri, bubrezima, skeletnim mišićima (69). U miocite ulazi T₃, a ne T₄ iz seruma, jer nije poznato gde bi delovala intracelularna dejodinaza. T₃ ispoljava svoju aktivnost u miocitu, vezivanjem za nuklearni tiroidni receptor TRs, koji pripada grupi steroidnih hormonskih receptora. Vezivanjem za TRs, T₃ pokreće transkripciju proteina (71), u odsustvu T₃ transkripcija

prestaje. Negativno regulisani srčani geni, kao što su geni za miozin teškog lanca i fosfolamban, sintetišu se u odsustvu T3, a sinteza se prekida u prisustvu T3.

Tiroidni hormoni svoj efekat na miocite, pa i srčanu funkciju, ostvaruju regulacijom ekspresije ključnih strukturnih i regulatornih gena (72). Geni za miozin teškog lanca kodiraju 2 izoforme kontraktilnog proteina debelog filameta u miocitima. Ca-ATP-aza sarkoplazmatskog retikuluma i njen inhibitor, fosfolamban, regulišu kretanje intracelularnog kalcijuma. Pod uticajem tiroidnih hormona menja se relativan odnos fosfolambana i Ca-ATP-aze, time i oslobađanje i preuzimanja kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma, što dalje određuje kontraktilnu funkciju u sistoli i dijastolnu relaksaciju srca (73). Adrenergički receptori i K-ATP-aza su takođe regulisani od strane T3.

Tiroidni hormoni imaju i ekstrasnuklerni efekat na miocite i krvne sudove, koji nisu posredovani genima. Ovi efekti T3 koji se javljaju brzo i ne zavise od transkripcije proteina, uključuju promene na jonskim kanalima ćelijske membrane za natrijum, kalijum, kalcijum, efekte na polimerizaciju aktina, promene na mitohondrijalnim membranama i razne intracelularne puteve signala u srcu i glatkim mišićnim ćelijama (74). T3, i preko genomskih i negenomskih efekata, reguliše srčanu funkciju i kardiovaskularnu hemodinamiku.

1.4.1. Efekat tiroidnih hormona na kardiovaskularnu hemodinamiku

Tiroidni hormoni deluju na srce i periferne krvne sudove, tako što smanjuju sistemski vaskularni otpor i povećavaju srčanu frekvencu, kontraktilnost leve komore i volumen krvi. Dovode do smanjenja otpora u perifernim arteriolama, direktnim delovanjem na glatke mišićne ćelije krvnih sudova i smanjenjem srednjeg arterijskog pritiska, koji dalje u bubrezima aktivira sistem renin-angiotensin-aldosteron i povećava bubrežnu reapsorpciju natrijuma. T3 takođe povećava i sintezu eritropoetina, što vodi povećanju broja eritrocita i povećanju volumena krvi i preloada. U hipertiroidizmu ovi efekti povećavaju udarni volumen za 50 do 300% u poređenju sa zdravim osobama. U hipotiroidizmu, kardiovaskularni efekti su suprotni i udarni volumen se može smanjiti za 30 do 50% (69).

Dobro je poznato delovanje tiroidnih hormona na srce, ali je jako važan i njihov uticaj na glatke mišićne ćelije zidova krvnih sudova i endotelnu funkciju. U glatkim-mišićnim ćelijama krvnih sudova, tiroidni hormoni ostvaruju svoje dejstvo i genskim i

negenskim mehanizmima. Negensko dejstvo ostvaruje se preko membranskih jonskih kanala i sinteze endotelnog azotmonoksida NO, što dovodi do smanjenja sistemske vaskularne rezistencije (75). Relaksacija glatkih mišićnih ćelija vodi smanjenju arterijskog otpora i pritiska, što dalje povećava minutni volumen. NO sintetisan u endotelnim ćelijama deluje parakrino na susedne glatke mišićne ćelije i dovodi do vaskularne relaksacije. U hipotiroidizmu arterijska kompliansa je smanjena, što dovodi do porasta sistemske vaskularne rezistencije. U subkliničkoj hipotireozii postoji endotelna disfunkcija kao posledica redukcije azotmonoksida NO (76). U hipertiroidizmu sistemski vaskularni otpor se smanjuje, volumen krvi i perfuzija perifernih tkiva raste. Primećeno je da u hipertireozii postoji povećana prokrvljenost, što sugeriše da T3 može uticati na povećanje gustine kapilara stimulacijom angiogeneze (77).

Adrenomedulin, polipeptid čija sinteza zavisi od tiroidnih hormona je jak vazodilatator i koncentracija mu je povećana u tireotoksikozi. Interesatno je da su Diekman i saradnici pokazali da, iako je u hipertireozii, adrenomedulin povišen i sistemski vaskularni otpor smanjen, uvođenjem u eutiroidno stanje, normalizuje se sistemski vaskularni otpor ali on nije u korelaciji sa nivoom adrenomedulina u plazmi. U toj studiji se T3 pokazao kao nezavisan faktor koji utiče na sistemsku vaskularnu rezistenciju (78).

Renin-angiotenzin, aldosteron sistem ima važnu ulogu u regulaciji krvnog pritiska. Jukstaglomerularni aparat bubrega je osetljiv na volumen i pritisak i kao odgovor na smanjenje srednjeg arterijskog pritiska, aktivira sistem renin-angiotenzin-aldosteron i sekrecija renina raste, što vodi povećanju nivoa angiotenzina I i II, angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i aldosterona, inače karakteristično za hipertiroidizam. Dakle, dok tiroidni hormoni snižavaju sistemski vaskularni otpor, i afterload, povećana sekrecija renina i aldosterona, i porast volumena krvi i preload doprinose karakterističnom povećanju udarnog volumena (69, 79). Nasuprot tome, hipotiroidizam je često udružen sa porastom dijastolnog krvnog pritiska. Zbog niskog udarnog volumena smanjen je pulsni pritisak. Porast dijastolnog pritiska udružen je sa niskim nivoom renina i predstavlja so osetljiv oblik hipertenzije (80).

Natriuretski peptidi sekretovani od strane srčanih miocita, regulišu nivo soli i vode, i na taj način imaju ulogu i u regulaciji krvnog pritiska. Ekspresija gena odgovornih za sintezu ovih peptida je regulisana tiroidnim hormonima i menja se sa promenom krvnog pritiska kao i u bolestima u kojima je poremećena srčana funkcija

(69). Hipertiroidizam se karakteriše povećanjem N-terminalnog pro B natriuretskog peptida (NT-proBNP) kod hipertireoidnih pacijenata bez srčane insuficijencije. NT-proBNP direktno korelira sa end-dijastolnim dijametrom leve komore i debljinom interventrikularnog septuma i indirektno korelira sa ejakcionom frakcijom leve komore. U blagoj, jatrogenoj hipertireozii povećan je NT-proBNP, bez merljivog povećanja sistolnog krvnog pritiska ili pulsog pritiska. Povećanje dimenzija pretkomore rezultat je povećane renalne apsorpcije natrijuma, plazma volumena ili plućne hipertenzije.

Kod hipertiroidnih osoba je povećana koncentracija eritropoetina u serumu, iako je nivo hematokrita i hemoglobina normalan zbog pratećeg povećanja volumena krvi. Nasuprot tome, u hipotiroidizmu nivo eritropoetina je nizak, čime se objašnjava i normohromna, normocitna anemija koja se nalazi u 35% obolelih od hipotireoze (69).

1.4.2. Direktan uticaj tiroidnih hormona na srce

Tiroidni hormoni imaju i direktan uticaj na miokard i važni su regulatori ekspresije srčanih gena i mnoge srčane manifestacije tiroidne disfunkcije su udružene sa T3 posredovanom ekspresijom gena. Hipertiroidizam i kod ljudi, kao i kod eksperimentalnih životinja, dovodi do srčane hipertrofije, (81) koja je prvenstveno rezultat povećanog rada srca zbog promenjene hemodinamike (69).

Tiroidni hormoni utiču na trajanje akcionog potencijala i repolarizaciju miocita i preko genskih i negenskih mehanizama (69). Stimulacija beta-adrenergičkih receptora dovodi do povećanja c-AMP, koji ubrzava dijastolnu depolarizaciju i povećava srčanu frekvencu. Uprkos ovim dobro poznatim mehanizmima, nije potpuno jasno kako hipertiroidizam dovodi do atrijalne fibrilacije. Moguće je da do toga dovodi kombinacija genskih i negenskih delovanja na atrijalne jonske kanale i uvećanje pretkomore koje je posledica povećanja volumena krvi.

Smatralo se da hipertiroidizam predstavlja hiperadrenergičko stanje, međutim, nema dokaza da višak tiroidnih hormona povećava osetljivost srca na adrenergičku stimulaciju (69). U hipertiroidizmu, nivo kateholamina u serumu je nizak ili normalan. Nekoliko komponenti beta adrenergičkog sistema u miocitu je regulisano tiroidnim hormonima, kao β -1 adrenergički receptor, guanin nukleotid regulatorni proteini i Adenil-ciklaza. Terapija hipertiroidizma β -adrenergičkim blokatorima popravljala mnoge, ali ne i sve kardiovaskularne znake i simptome udružene sa hipertiroidizmom. Srčana

frekvencija se usporava ali povećana dijastolna performansa se ne menja posle terapije, što ukazuje da T3 direktno deluje na srce, povećavajući promet kalcijuma (69).

1.5. Kardiovaskularni rizik u subkliničkoj hipotireozi

Kardiovaskularni sistem je glavna meta delovanja tiroidnih hormona (69). Promene u kardiovaskularnoj hemodinamici zavise od ozbiljnosti deficita tiroidnih hormona. Najčešći poremećaji kod hipotiroidnih pacijenata su povećanje sistemske vaskularne rezistencije, dijastolna disfunkcija, smanjena sistolna funkcija i smanjen srčani preload (82). Sve ove promene se popravljaju nakon uvođenja terapije i postizanja eutiroidnog stanja. Hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje su glavni nezavisni faktori rizika za kardiovaskularnu bolest. Epidemiološke studije su pokazale da kod pacijenata sa hipofunkcijom štitaste žlezde, postoji povećan rizik za aterosklerozu i to može delimično da se objasni hiperholesterolemijom i značajnim povećanjem LDL holesterola, što je karakteristika ovog stanja (83). Dijastolna hipertenzija zbog povećanog sistemskog vaskularnog otpora, povećanja krutosti arterija i endotelne disfunkcije, uz smanjenju koagulabilnost i povećanje nivoa C-reaktivnog proteina (CRP), dalje vodi povećanom kardiovaskularnom riziku kod izražene kliničke hipotireoze, i verovatno kod subkliničke hipotireoze (83).

1.5.1. Srčana funkcija u subkliničkoj hipotireozi

Uticaj subkliničke hipotireoze na kardiovaskularni sistem se može proceniti praćenjem dijastolne funkcije, sistolne funkcije i srčane performanse (84). U više studija koje su do sada rađene, primenom Doppler ehokardiografije i radionuklidne ventrikulografije u mirovanju i nakon fizičkog napora, procenjivana je dijastolna funkcija leve komore kod mlađih i sredovečnih osoba, koje su imale subkliničku hipotireozu kao posledicu Hashimoto tiroiditisa. Primećeno je pogoršanje parametara dijastolne funkcije leve komore, kao što je produženo vreme izovolumetrijske relaksacije i poremećeno komorsko punjenje (3). U izraženoj hipotireozi, a slično i u subkliničkoj hipotireozi, oštećenje dijastolne relaksacije nastaje usled smanjenog preuzimanja kalcijuma od strane sarkoplazmatskog retikuluma tokom dijastole (a što je posledica smanjenja ekspresije sarkoplazmatske kalcijumske ATP-aze).

Dijastolna disfunkcija leve komore predstavlja loš prognostički faktor, u opštoj populaciji je povezana sa povećanim mortalitetom i morbiditetom (85). Dijastolna disfunkcija u mirovanju, može da bude važan uzrok netolerancije napora i da dovede kod starijih osoba do dijastolne srčane slabosti (3, 86).

Kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, praćena je sistolna funkcija u miru, u nekoliko studija, i dobijeni su prilično kontroverzni rezultati, zavisno od tehnika koje su korišćene za procenu sistolne funkcije. U nekoliko studija ehokardiografski pregled je pokazao da kod osoba sa subkliničkom hipotireozom postoji poremećaj funkcije leve komore u miru koji se definiše kao povećanje odnosa preejekcionog perioda (PEP) i ejectionnog vremena leve komore (LVET) (87, 88, 89). Poremećaj sistolne i dijastolne funkcije u naporu je takođe dokumentovano Doppler ehokardiografijom i kardiopulmonalnim testiranjem, kod osoba sa subkliničkom hipotireozom. Smanjena tolerancija na napor i dispneja u naporu su najčešći kardiovaskularni klinički simptomi u izraženoj hipotireozu (90).

Od nedavno se koriste i više sofisticirane tehnike, kao što je magnetna rezonanca (MR) srca, za procenu sistolne i dijastolne funkcije u subkliničkoj hipotireozu. Kardijalni MR visoke rezolucije daje trodimenzionalnu sliku, čime se tačnije procenjuju srčane dimenzije i funkcija. Ripoli i sar. (91) su pokazali značajno oštećenje srčanog volumena i sistolne performanse u osoba sa subkliničkom hipotireozom. Preload (end-dijastolni volumen) je značajno snižen i afterload (sistemski vaskularni otpor) je značajno povišen, što dalje vodi smanjenoj srčanoj performansi (91).

Pulsni tkivni Doppler je neinvazivna ehokardiografska metoda kojom je po prvi put omogućena objektivna kvantitativna analiza miokardnih brzina tokom sistole i dijastole, kao i precizno vremensko određivanje pojedinih fizioloških faza sistole i dijastole. Njime se meri brzina kretanja samog miokardnog tkiva, za razliku od klasičnog pulsog Dopplera kojim se meri brzina kojom krv protiče kroz pojedina srčana ušća. Ovom metodom se rano otkriva dijastolna disfunkcija leve komore. Tkivnim Dopplerom su viđene promene u miokardnim vremenima u nekoliko segmenata, kod žena sa subkliničkom hipotireozom (92). Kada se miokardni intervali mere na mestu mitralnog prstena i zadnjeg dela septuma, primećeno je da je vreme prekontrakcije, odnos vremena prekontrakcije i miokardne kontrakcije produženo, kao i vreme miokardne relaksacije (88). Slične promene se viđaju i u pacijenata sa izraženom hipotireozom (93). Zaključeno je da kod osoba sa subkliničkom hipotireozom postoje i rane strukturne promene miokarda (3).

1.5.2. Vaskularni sistem i subklinička hipotireoza

T3 deluje direktno na glatkomišićne ćelije krvnih sudova, dovodeći do njihove relaksacije. Takođe, T3 utiče na snižavanje sistemskog vaskularnog otpora, povećanjem tkivne termogeneze i metaboličke aktivnosti. Poznato je da subklinička hipotireoza može da bude faktor rizika za arterijsku hipertenziju. Reverzibilna dijastolna hipertenzija je verifikovana kod 20 do 40 % pacijenata sa izraženom hipotireozom (94). Takođe, i kod osoba sa subkliničkom hipotireozom, je primećen povećan rizik za hipertenziju (94, 95). Kao i kod klinički izražene hipotireoze, i u subkliničkom obliku, hipertenzija nastaje kao posledica povećanog perifernog vaskularnog otpora, povećane krutosti arterija i endotelne disfunkcije (3).

Povećana centralna arterijska krutost je, izgleda, važan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Promene u elastičnosti zidova arterija se javljaju pre i u ranim fazama ateroskleroze i mogu da imaju štetne efekte na funkciju leve komore i koronarnu perfuziju. Povećana krutost arterija dovodi do hipertenzije ali predstavlja i nezavisan faktor rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (96).

Kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom povećana arterijska krutost se može otkriti analizom pulsog talasa. Brzina pulsog talasa je direktni parametar arterijske krutosti i marker kardiovaskularnog rizika (97). Određivanje brzine pulsog talasa nad brahijalnom arterijom je parametar arterijske krutosti i dobar je nezavisan prediktor koronarne bolesti. Kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom uz povećan dijastolni krvni pritisak, značajno je povećana i brzina pulsog talasa nad brahijalnom arterijom kao parametar arterijske krutosti (98). Kod osoba sa subkliničkom hipotireozom značajno je povišena brzina centralnog i perifernog pulsog talasa (3). Elastičnost zidova arterija je smanjena kod obolelih od hipotireoze i normalizuje se supstitucijom tiroksinom (3).

Endotel krvnih sudova reguliše i funkciju glatkomišićnih ćelija krvnih sudova i pomaže održavanju homeostaze i fluidnosti krvi. Azotmonoksid (NO) iz endotela dovodi do relaksacije glatkih mišićnih ćelija. U osoba sa subkliničkom hipotireozom postoji endotelna disfunkcija, što je dokazano ultrazvučnim pregledom visoke rezolucije, brahijalne arterije, jer je nađeno značajno oštećenje endotel-zavisne vazodilatacije (99). U endotelnoj disfunkciji smanjena je raspoloživost NO. Novija saznanja pokazuju, da je hronična blaga inflamacija odgovorna za endotelnu disfunkciju

i smanjen nivo NO koji je dostupan ciklooksigenaznom putu, što sve vodi povećanom oksidativnom stresu, kod pacijenata sa subkličkom hipotireozom izazvanom Hashimoto tiroiditisom (99).

Intimo-medijalno zadebljanje karotidne arterije, može da bude koristan pokazatelj u ranoj dijagnostici ateroskleroze i koronarne bolesti. Kod osoba sa subkličkom hipotireozom je utvrđeno povećanje karotidnog intimo-medijalnog zadebljanja (100). Pacijenti sa subkličkom hipotireozom imaju povišen nivo ukupnog holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B i postoji pozitivna korelacija TSH, LDL holesterola i intimomedijalnog zadebljanja (100).

Biondi i saradnici zaključuju da je u subkličkoj hipotireozu vaskularna funkcija oštećena zbog povećanog sistemskog vaskularnog otpora, arterijske krutosti, endotelne disfunkcije, što vodi povećanom riziku od ateroskleroze i koronarne bolesti (3). Duggal u svom radu navodi kardiovaskularne efekte subkličke hipotireoze (66).

Tabela 3. Kardiovaskularni efekti subkličke hipotireoze

Vaskularni efekti
<p>Visok ukupni holesterol i LDL-holesterol</p> <p>Nizak HDL-holesterol udruženo sa PAF-AH (faktor aktivacije trombocita)</p> <p>Povećan periferni vaskularni otpor</p> <p>Promene u endotel-zavisnoj vazodilataciji (posredovano sa NO i endotelinom-1)</p> <p>Povišen C-reaktivni protein</p> <p>Kod žena povećan rizik za perifernu arterijsku bolest</p> <p>Povećana debljina intimo-medijalnog indeksa</p>
Kardijalni efekti
<p>Produžen QT-interval</p> <p>Povećan rizik za srčanu slabost kod starijih osoba sa TSH ≥ 7.0 mIU/L</p> <p>Poremećena sistolna i dijastolna funkcija leve komore</p>

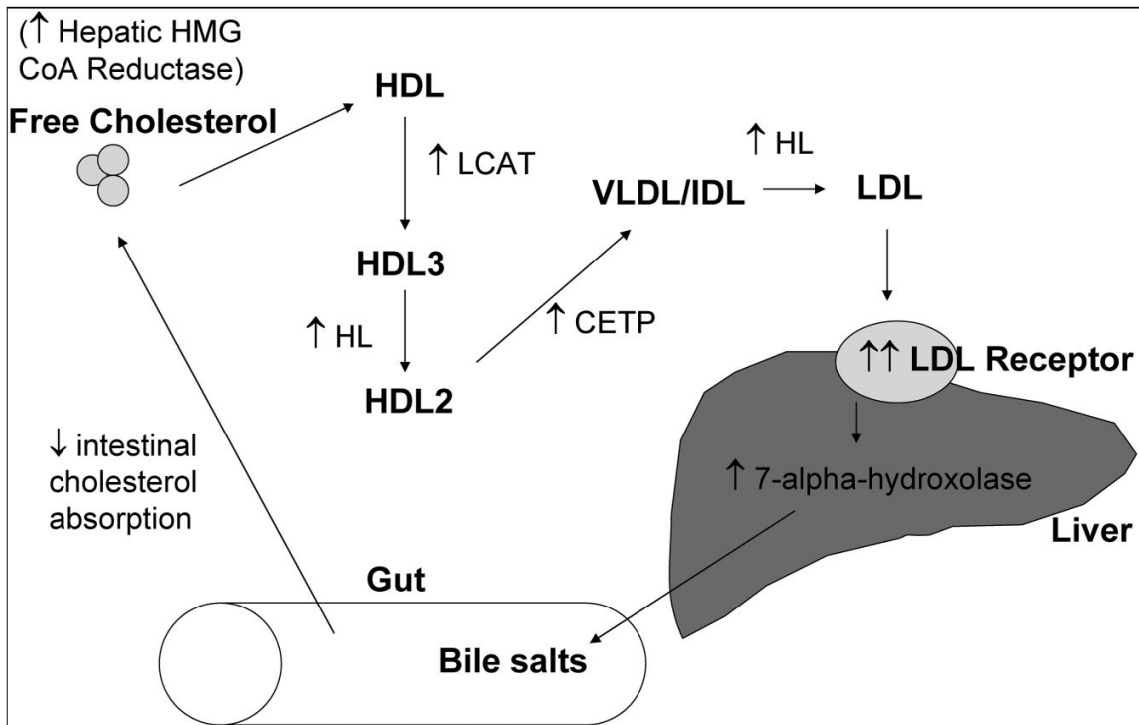
U cilju ispitivanja da li supstituciona terapija levotiroksinom, može da dovede do normalizovanja hemodinamskih promena i popravljnja srčane funkcije, rađeno je više studija. Studije su uglavnom potvrdile da primenom L-tiroksina, dolazi popravljnja dijastolne funkcije već posle 6 meseci primene terapije, terapija ima pozitivan efekat na sistolnu funkciju, primećen je porast end-dijastolnog volumena, udarnog volumena ejeckione frakcije, srčanog indeksa (101).

Takođe, primećeno je i smanjenje sistemskog vaskularnog otpora, srednjeg arterijskog pritiska i centralne arterijske krutosti kod normotenzivnih pacijenata sa subkliničkom hipotireozom, nakon primene supstitucione terapije (101). Pojedine studije pokazuju poboljšanje endotelne funkcije, već nakon 6 meseci od postizanja eutiroidnog stanja. Lečenje hipotireoze, teorijski poboljšava funkciju vaskularnog sistema, jer smanjivanjem sistemskog vaskularnog otpora, intimomedijalnog zadebljanja, poboljšanjem endotelne funkcije, može da se prevenira nastanak ateroskleroze i koronarne bolesti (3).

1.5.3. Lipidi u subkliničkoj hipotireozi

Veza između hipotireoze, lipidnih poremećaja i koronarne bolesti je primećena još 1960. god. U to vreme se dijagnoza hipotiroidizma češće postavljala na osnovu simptoma i znakova bolesti i merenja ukupnog holesterola u serumu, nego merenja vrednosti T4 i TSH. Iako nema sumnje da mnogi hipotiroidni pacijenti imaju poremećaj lipida, povećan rizik za koronarnu bolest kod ovih bolesnika je multifaktorijelne etiologije. Mnogi hipotiroidni pacijenti imaju povećanu koncentraciju ukupnog i LDL holesterola, neki pacijenti imaju povišenu koncentraciju triglicerida, intermedijernih lipoproteina, apoproteina A-1 i apoproteina B.

Većina pacijenata sa subkliničkom hipotireozom ima normalne vrednosti lipida. Ipak neki pacijenti imaju lako povišen ukupni i LDL holesterol, trigliceride i Lp(a). Hiperholesterolemija u hipotiroidizmu nastaje zbog nakupljanja LDL holesterola usled smanjene aktivnosti i broja ćelijskih LDL receptora. Ostali mehanizmi koji utiču na koncentraciju holesterola su povećana oksidacija LDL holesterola, čiji je stepen direktno povezan sa koncentracijom LDL holesterola, smanjena sekrecija holesterola putem žuči, smanjena esterifikacija. Smanjena aktivnost lipoproteinske lipaze dovodi do hipertrigliceridemije koja se viđa u nekim studijama (102).



Slika 1. Dejstvo tiroidnih hormona na metabolizam holesterola.

(preuzeto iz reference 102)

Tiroidni hormoni povećavaju ekspresiju LDL receptora, povećavaju koncentraciju CETP i koncentraciju hepatične lipaze. Tiroidni hormoni takođe povećavaju hepatičnu sintezu holesterola stimulacijom reduktaze hidrosimetilglutaril koenzima A (HMG CoA) i smanjenjem intestinalne apsorpcije holesterola (102).

Veza između subkličke hipotireoze i lipida u serumu je prilično kontroverzna. Nekoliko studija je pokazalo da je u subkličkoj hipotireozii povećan nivo ukupnog i LDL-holesterola, povišen nivo oksidisanog LDL holesterola. Sasvim je očekivano da je lipidni profil lošiji kod osoba sa subkličkom hipotireozom kod kojih su vrednosti TSH veće od 10 mIU/L i kod osoba koje puše (103). U grupi zdravih eutiroidnih osoba Bakker i saradnici su našli značajnu povezanost između nivoa TSH i LDL holesterola kod insulin rezistentnih osoba, ali ne i kod insulin senzitivnih (104). Povezanost subkličke hipotireoze i ukupnog holesterola u serumu i LDL holesterola, ispitivana je u nekoliko studija koje su rađene na velikom broju ispitanika. U Rotterdam studiji ukupni holesterol je niži kod žena sa subkličkom hipotireozom nego kod eutiroidnih žena (105). Slični rezultati su dobijeni i u Nagasaki studiji (106). U Busselton studiji, ukupni holesterol je značajno viši kod osoba sa subkličkom hipotireozom nego kod

eutiroidnih, dok je LDL holesterol povišen samo kod osoba kod kojih je TSH veći od 10 mIU/L (107). U Danskoj studiji subklinička hipotireoza je povezana sa višom koncentracijom triglicerida i CRP u serumu (108). U studiji koja je obuhvatila sredovečne pacijente, Bindels i sar. nakon korekcije za starost, nalaze da je svaki porast serumskog TSH od 1mIU/L udružen sa porastom ukupnog holesterola za 0,09 mmol/l kod žena i 0,16 mmol/l kod muškaraca (109).

Različite studije su dale konfliktne rezultate o povezanosti subkliničke hipotireoze i lipida, što može da bude posledica različitosti ispitivanih grupa po starosti, vrednostima TSH, trajanju poremećaja. Pored toga, insulinska rezistencija i pušenje doprinose izmeni lipidnog statusa u subkliničkoj hipotireozi.

Osim «tradicionalnih» faktora rizika za aterosklerozu postoje i «netradicionalni» kao što su homocistein, CRP, fibrinogen, lipoprotein (a), faktor VIII, von Willebrand, za koje je utvrđeno da mogu da budu povezani sa povećanim rizikom za aterosklerozu (110). Lipoprotein (a) je uglavnom pod genskom kontrolom i povezan je sa povećanim rizikom za aterosklerozu i trombogenezu, homolog je plazminogena i povišen je u subkliničkoj hipotireozi, samo pri vrednostima TSH većim od 12 mIU/L (111). Osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom za hroničnu bolest srca i/ili šećernu bolest imaju značajno povećan nivo lipoproteina (a), što navodi na zaključak da je njegovo povećanje više uslovljeno genetskim faktorom nego koncentracijom tiroidnih hormona u serumu (103). U nekoliko studija nije bilo razlike u koncentraciji homocisteina između osoba sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidnih (110). Dakle, ukupan homocistein izgleda ne doprinosi povećanom riziku od ateroskleroze i infarkta srca kod osoba sa subkliničkom hipotireozom (3). Pacijenti sa subkliničkom hipotireozom imaju poremećaj koagulacije krvi koji može da doprinese povećanom kardiovaskularnom riziku (112). U hipotireozi je zapažena i povećana i smanjena adhezivnost trombocita. Poznato je da je C reaktivni protein značajan prediktor kardiovaskularnog rizika, i ima različitih mišljenja o tome da li je povećan kod osoba sa subkliničkom hipotireozom (99). Nekoliko studija je pokazalo da je CRP značajno povišen kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (108, 110). Tuzcu i sar. u svojoj studiji nalaze pozitivnu korelaciju između nivoa CRP-a i insulina kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (113).

Primećeno je da je i kod mlađih osoba sa subkliničkom hipotireozom povećan rizik od koronarne bolesti (114). U skorije vreme rađena meta analiza je obuhvatila 55,287 osoba iz 11 prospektivnih kohorti i pokazala da je rizik od koronarne bolesti i

mortalitet izazvan koronarnom bolesti značajno povećan kod osoba sa vrednostima TSH većim od 10 mIU/L (114). Blagi porast TSH (4,5-6,9 mIU/l) ne povećava rizik od koronarne bolesti i rizik se ne razlikuje vezano za starost, pol ili prisustvo prethodne kardiovaskularne bolesti.

Nekoliko studija je pokazalo da supstituciona terapija može da ima koristan efekat na lipidni profil (100, 103). Supstituciona terapija izgleda nema efekat na nivo lipoproteina (a), homocisteina i CRP.

1.6. Kardiovaskularni rizik u subkliničkoj hipertireozii

Kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa egzogenom subkliničkom hipertireozom se odnosi na efekte koji nastaju zbog elektrofiziološkog dejstva hormona (3). T3 povećava sistolnu depolarizaciju i dijasolnu repolarizaciju, skraćuje trajanje akcionog potencijala i refraktorni period atrijuma, kao i atrio/ventrikularni nodalni refraktorni period (115). Atrijalne aritmije (sinusna tahikardija, prevremeni atrijalni udari i atrijalna fibrilacija) su česte komplikacije klinički izražene hipertireoze. U cilju procene kardijalnih efekata subkliničke hipertireoze, srčana frekvenca je praćena 24h EKG monitoringom i postoje studije koje su pokazale značajno povećanje prosečne srčane frekvence (116).

Atrijalni preuranjeni udari su češći kod mlađih i sredovećnih pacijenata sa egzogenom subkliničkom hipertireozom (103). Epidemiološke studije pokazuju povećanje prevalencije atrijalne fibrilacije kod mlađih i sredovećnih pacijenata. Kako se prag za pojavu atrijalne fibrilacije snižava sa starenjem, kao i postojanje udruženih ishemijskih i degenerativnih srćanih bolesti kod starijih osoba, stvara predispoziciju za pojavu atrijalne fibrilacije čak i u malom suvišku tiroidnih hormona (3). U Framinghamskoj populaciji, relativni rizik od atrijalne fibrilacije kod starijih osoba sa niskim vrednostima TSH u serumu u poređenju sa kontrolom je 3.1 Ovo ukazuje da je subklinički hipertiroidizam povezan sa većim kardiovaskularnim rizikom kod starijih pacijenata i zato je važno razmotriti rano uvođenje tireosupresivne terapije. Rotterdamska studija koja je obuhvatila 1426 ispitanika kod kojih je traćena veza između TSH i atrijalne fibrilacije je pokazala da osobe sa visoko-normalnom funkcijom tireoideje imaju povećan rizik od atrijalne fibrilacije (117).

Standardni elektrokardiografski pregled može biti koristan u prepoznavanju pacijenata sa visokim rizikom za pojavu poremećaja srčanog ritma, to su pacijenti sa skraćenim PR intervalom i oni sa dužim trajanjem P talasa.

Kratkotrajni hipertiroidizam se karakteriše značajnim povećanjem srčane frekvence i srčanog preloada, smanjenjem periferne vaskularne rezistencije što vodi hiperdinamskoj cirkulaciji (118). Hipertiroidno srce povećava svoju performansu smanjenjem hemodinamskog opterećenja. Mehanička efikasnost leve komore hipertiroidnog srca popravljiva se zbog pozitivnog efekta na energetske metabolizam i potrošnju kiseonika.

Prolongirana nelečena tireotoksikoza dovodi do hipertrofije leve srčane komore, arterijske krutosti i uvećanja leve pretkomore i može da dovede do dijastolne disfunkcije usled pogoršanja performanse leve komore (118). Ove promene su reverzibilne i mogu se popraviti uvođenjem u eutiroidno stanje, jer višak tiroidnih hormona ne dovodi do srčane fibroze.

Dugotrajna egzogena subklinička hipertireozna može da dovede do promene srčane morfologije i funkcije zbog povećanog srčanog rada (116). Na eksperimentalnim modelima je pokazano da hronična hipertireozna dovodi do hipertrofije miokarda višestrukim mehanizmima, kao što su direktno delovanje tiroidnih hormona na srce, indirektnim efektima, posredstvom stimulacije adrenergičkog nervnog sistema ili povećanim srčanim radom, i aktivacijom lokalnog renin-angiotenzin sistema (119). Veliki broj studija je pokazao značajno povećanje indeksa mase leve komore (120, 121). Botella-Carretero i saradnici nisu ovo potvrdili u svom istraživanju. Odsustvo značajnosti strukturnih promena miokarda može da bude posledica kratkog trajanja supresivne terapije levotiroksinom u poređenju sa ostalim studijama (109). Ova studija je prvi put pokazala da supresivna doza levotiroksina dovodi do porasta sistolnog i srednjeg krvnog pritiska tokom noći (122). Povećanje debljine interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore a samim tim i indeksa mase leve komore, je izraženije kod pacijenata koji imaju simptome i znake povećane aktivnosti adrenergičkog sistema (103).

Kliničke posledice hipertrofije leve srčane komore, kod osoba sa subkliničkom hipertireozom, predstavlja negativan prognostički faktor za srčani mortalitet i morbiditet. Hipertrofija leve komore je odgovorna za dijastolnu disfunkciju (123, 124). Primenom Doppler ehokardiografije i ergometrije Gullu i saradnici su poredili srčanu funkciju kod pacijenata sa blagom i izraženom supresijom TSH, nastalom usled primene

supstitucione terapije levotiroksinom. Indeks mase leve komore (LVMI) i vreme izovolumetrijske relaksacije su bili veći kod pacijenata sa nižim vrednostima TSH, srčana frekvenca u miru i sistolni krvni pritisak su takođe bili veći kod pacijenata sa nemerljivim TSH (125).

Kardiovaskularni efekti endogene subkliničke hipertireoze su jako slični onima koji su opisani kod egzogene subkliničke hipertireoze. Efekti su vrlo slični onim koji se viđaju u kliničkoj hipertireozu, ali su manje izraženi i učestali, i to su sinusna tahikardija, atrijski prevremeni udari, povećan indeks mase leve komore, povećana kontraktilnost miokarda, oštećena endotelna funkcija, smanjena tolerancija napora, povećani markeri koagulacije. Prisustvo kardiovaskularnih simptoma zavisi od stepena supresije TSH, pratećih bolesti i individualne osetljivosti na višak tiroidnih hormona (66).

Tabela 4. Kardiovaskularni efekat subkliničke hipertireoze

Povećana srčana frekvenca, masa leve komore, srčana kontraktilnost
Dijastolna disfunkcija (odložena relaksacija koja vodi oštećenom dijastolnom punjenju leve komore)
Atrijalne aritmije
Povećana incidenca atrijalne fibrilacije
Hipertrofija leve komore
Autonomna disfunkcija kao smanjenje varijabilnosti srčane frekvence

Kardiovaskularni mortalitet i morbiditet je praćen u nekoliko epidemioloških studija i ubedljivo je pokazano da kod starijih osoba sa subkliničkom hipertireozom postoji povećan rizik za pojavu atrijalne fibrilacije, što treba imati u vidu pri donošenju odluke o lečenju (3). Novije meta analize su procenjivale povezanost subkliničke hipertireoze i srčane slabosti i pokazale da je rizik za pojavu srčane slabosti, značajno povećan kod pacijenata sa nemerljivim TSH (126). Matematički model dizajniran da ispita rizik od mortaliteta pokazao je da rizik od ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta veći kod osoba starijih od 60 god. sa izrazito suprimiranim vrednostima TSH (manjim od 0,1 mIU/l).

Osim što deluju direktno na miocite, tiroidni hormoni direktno deluju i na glatke mišićne ćelije krvnih sudova i endotel, menjaju vaskularni tonus i utiču na funkciju

vaskularnog sistema. Tiroidni hormoni aktiviraju sintezu azotmonoksida (NO) u endotelu, što dovodi do vazodilatacije krvnih sudova i to je veoma brz efekat koji se viđa u tireotoksikozi. Izražena vazodilatacija je posledica povećane proizvodnje NO, ali i vaskularne hipereaktivnosti. Hipertireoza povećava u plazmi nivo velikog broja proteina koji su endotelni markeri. Napoli i saradnici su pokazali da kod zdravih eutiroidnih ispitanika lokalna infuzija trijodtironina u brahijalnu arteriju poboljšava endotelnu funkciju. Hipertireoza se karakteriše hiperdinamskom cirkulacijom, smanjenom vaskularnom rezistencom, poboljšanom endotelnom funkcijom.

Subklinička hipertireoza nije samo laboratorijska dijagnoza, već uzrokuje nekoliko bolesti, narušava kvalitet života i povećava mortalitet. Potrebna je stroga kontrola tiroidnih hormona i pravovremeno lečenje, kako bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja.

1.7. Tiroidni hormoni i insulinska rezistencija

Tiroidni hormoni imaju veliki uticaj na metabolizam glukoze, na različitim organima ispoljavaju agonističko i antagonističko dejstvo insulinu, što je neophodno za normalan metabolizam glukoze. Deficit ili višak tiroidnih hormona remeti ravnotežu i dovodi do poremećaja metabolizma ugljenih hidrata. Klinički ispoljena hipertireoza može da dovede do smanjene podnošljivosti glukoze, pa čak i ketoacidoze. Nasuprot tome što u hipotireozi postoji periferna insulinska rezistencija, opisani su i slučajevi hipoglikemije u hipotireozi.

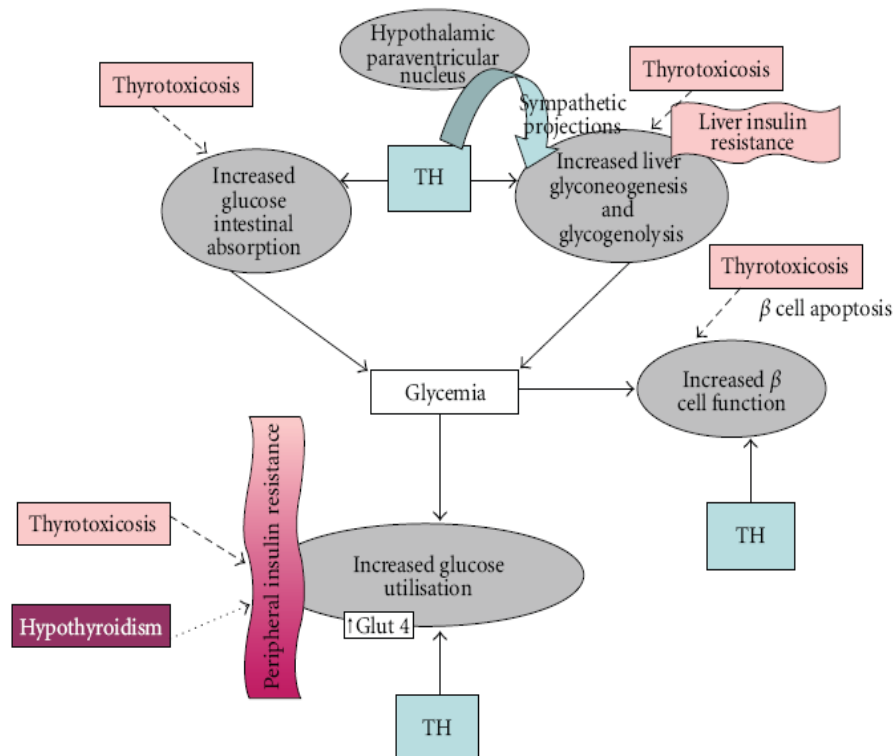
Tiroidni hormoni na nivou jetre imaju direktno i indirektno dejstvo na metabolizam glukoze. Direktno dejstvo tiroidnih hormona u jetri ostvaruje se delovanjem na nekoliko gena koji su uključeni u proces glukoneogeneze i metabolizam glikogena (127). Drugi mehanizam kojim tiroidni hormoni dovode do povećane proizvodnje glukoze u jetri ostvaruje se kroz povećanu hepatičnu ekspresiju glukoznog transportera GLUT2. Na eksperimentalnom modelu pacova, pokazano je, da je u grupi hipertiroidnih životinja koncentracija jetrenih membranskih GLUT 2 proteina dva puta veća u odnosu na hipotiroidne životinje. Kod hiperinsulinemičnih, insulin rezistentnih miševa, i pored inhibitornog dejstva insulina na proces glukoneogeneze, povećana je i transkripcija nekoliko enzima koji su uključeni u metabolizam i sintezu lipida. Sasvim

je moguće da T3 indukcijom lipogenih enzima, pogoršava poremećaj metabolizma glukoze i lipida u jetri, karakterističnih za insulinsku rezistenciju.

Tiroidni hormoni imaju u jetri dejstvo antagonističko insulinu, što vodi povećanoj produkciji glukoze putem glukoneogeneze i glikogenolize. T3 stimuliše i lipogenezu i lipolizu, što uz konverziju glukoze u masne kiseline produžava hiperinsulinemiju i insulinsku rezistenciju (128, 129).

Tiroidni hormoni na nivou perifernih tkiva deluju suprotno nego u jetri, imaju dejstvo sinergističko insulinu. Povećavaju ekspresiju gena za GLUT-4 ili fosfoglicerinkinazu uključenu u transport glukoze ili glikolizu.

Tiroidni hormoni deluju na metabolizam glukoze u jetri i indirektno preko hipotalamusa. Simpatički put koji ide iz hipotalamičkog paraventricularnog jedra u jetru je glavni put koji modulira hepatski metabolizam glukoze pod dejstvom tiroidnih hormona (130). Klieveric i saradnici su pokazali da administracijom T3 u paraventricularno jedro hipotalamusa, dolazi do povećanog stvaranja glukoze u jetri i porasta koncentracije glukoze u plazmi.



Slika 2. Efekat tiroidnih hormona na metabolizam glukoze.

(preuzeto iz reference 128)

Osobe sa tireotoksikozom pokazuju smanjenu podnošljivost glukoze. To je rezultat povećanog prometa glukoze sa povećanom apsorpcijom glukoze iz gastrointestinalnog trakta, postapsorptivnom hiperglikemijom, povećanom hepatičnom produkcijom glukoze, povećanim nivoom insulina našte i postprandijalno, povećanom koncentracijom slobodnih masnih kiselina i povećanim perifernim transportom glukoze. Pacijenti koji imaju dijabetes i boluju od tireotoksikoze imaju veći rizik za nastanak ketoacidoze. Iako ketoacidoza može da bude posledica i samo insulinske rezistencije prisutne u tireotoksokozi, višak tiroidnih hormona podstiče lipolizu i povećava nivo slobodnih masnih kiselina, što takođe doprinosi povećanoj ketogenezi. Tireotoksikoza povećava endogenu produkciju glukoze u jetri i smanjuje hepatičnu insulinsku senzitivnost kod ljudi.

Efekat hipertireoze na metabolizam glukoze u perifernim tkivima je prilično kompleksan. S jedne strane, preuzimanje glukoze od strane perifernih tkiva je povećano pod dejstvom tiroidnih hormona, što ukazuje na povećanu potrošnju glukoze naročito u skeletnim mišićima. Ova povećana potrošnja, bar kako pokazuje indirektna kalorimetrija tokom euglikemijskog, hiperinsulinemijskog klampa je uglavnom posledica povećane insulinom stimulisane oksidacije glukoze.

Još jedno objašnjenje za perifernu insulinsku rezistenciju u hipertireoidizmu uključuje povećanu sekreciju bioaktivnih medijatora (adipokina) kao što su interleukin 6 (IL6) i tumor nekroza faktor (TNF α) iz masnog tkiva. Kod hipertireoidnih žena je pokazano da ovi adipokini ispoljavaju i proinflamatorno i insulin-rezistentno dejstvo (131).

U hipertireoidizmu je zabeležen snižen, normalan, čak i povišen nivo insulina u plazmi. Razgradnja insulina je povećana, što ukazuje da ukoliko dugo traje, teška hipertireoza može da dovede do ireverzibilnog oštećenja pankreasa (132).

Prema nekim studijama i subkličička hipertireoza je udružena sa insulinskom rezistencijom. Heterogena priroda ovog poremećaja može delimično da objasni ovu kontroverzu. Endogena subkličička hipertireoza ima veći uticaj na metabolizam glukoze zbog njenog hroniciteta i viših vrednosti T3, u poređenju sa egzogenom subkličičkom hipertireozom (133).

Insulinska rezistencija je prisutna i u hipotireozi. Iako retko, dešava se da pacijenti sa hipotireozom imaju hipoglikemijske reakcije. One se mogu objasniti smanjenom glukoneogenezom u jetri. Na animalnim hipotireoidnim modelima,

insulinska rezistencija je pokazana i u perifernim tkivima. Czech i saradnici (134) su primetili da je u adipocitima i skeletnim mišićima odraslih pacova konverzija glukoze u glikogen delimično inhibirana, dok je stimulacija insulina glukozom prilično poremećena. Ovo smanjenje insulinske senzitivnosti, javlja se bez oštećenja membranskih receptora za insulin. Drugi autori su pokazali da postoji smanjenje insulinom stimulisanoog transporta glukoze i/ili fosforilacije, isto kao i niži nivo glikolize u mišićima hipotiroidnih pacova. Oni smatraju da su pitanju postreceptorski mehanizmi, koji dovode do oštećene fosforilacije insulinskih signalnih proteina. Manji broj studija je proučavao insulinsku rezistenciju kod hipotiroidnih osoba. Rochon i saradnici su pokazali da hipotiroidizam dovodi do smanjenja insulinom kontrolisanog odlaganja glukoze koje je reverzibilno nakon primene terapije (135). Ima i studija koje pokazuju da ne postoji veza između HOMA IR i hipotiroidizma (136).

Kada je u pitanju subklinička hipotireoza, neke studije su pokazale postojanje insulinske rezistencije u hipotireozi, ali ne sve. U nekima od ovih studija, kod pacijenata sa hipotireozom je nađena hiperinsulinemija, što bi ukazivalo na rani znak poremećenog metabolizma glikoze (113, 137).

U hipotiroidizmu insulinska rezistencija je uglavnom prisutna u perifernim tkivima, i mehanizmi koji to objašnjavaju su u rasponu od poremećaja regulacije oksidativnog metabolizma u mitohondrijama do smanjenog protoka krvi u mišićima i masnom tkivu hipotiroidnih osoba (138).

2.0. CILJEVI

1. Da se utvrdi da li postoji razlika u lipidnom statusu ispitanika sa subkliničkom tiroidnom disfunkcijom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.
2. Da se ispita da li je subklinička hipotireoza povezana sa lipidnim poremećajima koji bi vodili povećanom kardiovaskularnom riziku.
3. Da se utvrdi da li uvođenje supstitucione terapije levotiroksinom kod osoba sa subkliničkom hipotireozom popravlja lipidni profil.
4. Da se proceni da li je subklinička tiroidna disfunkcija povezana sa insulinskom rezistencijom i poremećajem metabolizma glukoze.
5. Da se utvrdi da li su u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji promenjeni markeri inflamacije.
6. Da se ispita da li je subklinička tiroidna disfunkcija povezana sa ehokardiografskim promenama strukture i funkcije leve komore.
7. Da se proceni reverzibilnost ehokardiografskih parametara srčane funkcije u subkliničkoj hipotireozi nakon uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom.

3.0. METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Ispitanici

Prospektivna klinička studija obuhvatila je 113 ispitanica: 47 žena sa subkliničkom hipotireozom koje su praćene 12 meseci nakon uvođenja supstitucione terapije, 31 ženu sa subkliničkom hipertireozom i 35 žena iste starosti bez faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, koje su činile kontrolnu grupu. Kod ispitanica je u periodu od juna 2010. do juna 2014. godine u KBC «Dr Dragiša Mišović» utvrđena subklinička tiroidna disfunkcija. (Veličina uzorka je napravljena na osnovu mesečne dinamike javljanja bolesnica sa tiroidnom disfunkcijom u posmatranom periodu).

Zbog malog broja (8 muškaraca u toku perioda uključivanja) muškarci nisu uključeni u studiju. Analizirali smo samo žene, zbog malog broja muškaraca u uzorku i činjenice da se subklinička tiroidna disfunkcija javlja mnogo češće kod žena.

Iz studije su isključeni pacijenti koji uzimaju lekove koji utiču na lipidni profil, pacijenti koji boluju od hipertenzije, šećerne bolesti, bubrežne slabosti, bolesnici sa koronarnom bolešću, i osobe sa preležanim CVI.

3.2. Prikupljanje podataka

1. Svim ispitanicama određivana je telesna težina, visina, indeks telesne mase (ITM).
2. tiroidni status (T3, FT4, TSH, TPO-At, Tg-At) je određivan na početku studije i u studiju su uključene samo ispitanice kod kojih je nivo TSH bio stabilan i reproducibilan i nakon dvomesečne kontrole. Ispitanicama sa subkliničkom hipotireozom tiroidni status je određivan i nakon 6, 12, 24 nedelja terapije levotiroksinom. U ovoj grupi ispitanica doza levotiroksina korigovana je do postizanja zadovoljavajuće supstitucije i vrednosti TSH u granicama referentnih vrednosti.
T3, T4 i FT4 određivani su aparatom Immulite 2000, enzimom obeleženim hemiluminiscentnim imunoesejom, sa referentnim vrednostima za T3 (1.3-2.6 nmol/L), T4 (58-161 nmol/L) i FT4 (11.5-22.7 pmol/L). TSH treće generacije je

određivan aparatom Immulite 2000, two-site hemiluminiscentnim imunometrijskim esejom sa referentnim vrednostima 0.4-4mUI/L.

TPO i Tg AT su određivana na istom aparatu iz solidne faze enzimom obeleženim hemiluminiscentnim sekvencijalnim imunoesejom, sa referentnim vrednostima Tg At manja od 40 IU/ml i TPO AT manja od 35 IU/ml.

3. glikemija je određivana metodom heksokinaze, sa referentnim vrednostima 3.9-6.3 mmol/l. HbA1c je određivan TINIA metodom (turbidimetrijski inhibitorski imunoesej) na aparatu Dimension RxL Max Integrated Chemistry Sistem, Siemens Medical Solutions, USA. Referentne vrednosti glikoziliranog HbA1c su 4.8-6.0%.
4. Koncentracije ukupnog holesterola i triglicerida su određene enzimskim metodama na biohemijskom autoanalizatoru Abbott Spectrum, Illinois, USA. Koncentracija HDL-holesterola određena je fosfovolframat / magnezijumovom metodom (LDL i VLDL-lipoproteini se istalože, a u supernatantu se određuje koncentracija HDL-holesterola enzimskom metodom), dok je koncentracija LDL-holesterola određena računskim putem, korišćenjem Fridewald-ove formule.
5. CRP je određivan na aparatu Dimension RxL Max Integrated Chemistry Sistem, Siemens Medical Solutions, USA, PETIA imunometodom. Referentne vrednosti za CRP su do 6 mg/l.
6. Insulin je određivan aparatom Immulite 2000 ECLIA metodom (elektrohemioluminiscencijom). Referentne vrednosti za insulin su 6.0-27.0 mU/l. C-peptid je određivan aparatom Immulite 1000 two-site hemiluminiscentni imunometrijskim esejom sa referentnim vrednostima 0.9 – 7.1 ng/mL.
HOMA IR, homeostatski model za procenu insulinske rezistencije određivan je matematički iz vrednosti insulina i glikemije, prema formuli (Mattheww i sar.):
$$\text{HOMA IR} = \text{Insulin našte (mmol/l)} \times \text{glikemija našte (mmol/l)} / 22.5$$
Svim ispitanicama je venepunkcija rađena ujutru u 8h, posle 12 časovnog gladovanja na početku studije a ispitanicama sa subkličnom hipotireozom i nakon 6, 12, 24 nedelja terapije l-tiroksinom. U ovoj grupi ispitanica doza l-tiroksina korigovana do postizanja zadovoljavajuće supstitucije i vrednosti TSH u granicama referentnih vrednosti.
7. Svim ispitanicima meren je krvni pritisak i urađen EKG.

8. Svim ispitanicima je urađen i ehokardiografski pregled. Grupi pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom ehokardiografski pregled je urađen pre uvođenja supstitucione terapije l-tiroksinom i nakon 12 meseci terapije, tokom kojih su kontrolisane vrednosti FT4, T3 i TSH kako bi se pratio tiroidni status pacijentkinja. Standardnim ehokardiografskim pregledom u M-mod i 2D tehnici uz korišćenje Doppler ehokardiografskih tehnika mereni su i sledeći 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;
- Debljanje zadnjeg zida ili septuma;
- Relativna debljina zida (RDZ) prema ASE (The American Society of Echocardiography): $RDZ = IVS + ZZ / LKEDD$
- Masa leve komore prema Pennovoj formuli
$$LK \text{ masa} = 1.04 ([LKEDD + IVS + ZZ]^3) - [LKEDD]^3 - 13.6 \text{ g}$$
- LK masa indeks = LK masa/BSA (BSA-površina tela izražena u m²)
- Ejekciona frakcija LK (metod Teicholz), EF;
- Diametar leve pretkomore;

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

Tehnikom tkivnog Dopplera sa postavljanjem pulsog uzorka na septalni i lateralni segment mitralnog anulusa, merena je brzina mitralnog anulusa u ranoj fazi dijastole (e) i izračunavana je prosečna vrednost u odnosu na septalni i lateralni segment mitralnog anulusa. Na osnovu prethodno dobijene brzine E i novodobijene brzine e', izračunavao se odnos E/e'.

Svi potrebni parametri za izračunavanje Tei indeksa su dobijeni korišćenjem tkivnog Dopplera. Vremenski interval a ($a = IVRT + IVCT + ET$) koji označava period od zatvaranja mitralne valvule do njenog ponovnog otvaranja je izračunavan kao interval između kraja a' talasa i početka sledećeg e' talasa. Vremenski interval b ($b = ET$) je određivan kao interval između početka i kraja ejekcionog perioda. Tei indeks je računat 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 početka s' talasa i izovolumetrijsko relaksaciono vreme (IVRT) koje je mereno od

kraja s' talasa do početka narednog e' talasa. Izovolumetrijsko relaksaciono vreme predstavlja period od zatvaranja aortnih kuspisa do otvaranja mitralnih listića, dok je izovolumetrijsko kontrakciono vreme interval između zatvaranja mitralnog zaliska do otvaranja aortnog zaliska.

9. Svim ispitanicama je urađen ultrazvučni pregled štitaste žlezde.

Svi ispitanici su potpisali informisani pristanak za učešće u studiji. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.3. Statistička analiza

Svi podaci su obrađeni i prikazani metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija) i za sve podatke je urađen Kolmogorov-Smirnov test da bi se utvrdila distribucija. Za parametre koji su imali normalnu raspodelu korišćeni su parametarski testovi, dok su za one koji nisu imali normalnu raspodelu korišćeni njihovi neparametarski ekvivalenti. Poređenja učestalosti su vršena upotrebom χ^2 -testa i Fišerovog testa tačnih verovatnoća ukoliko nije bilo moguće koristiti prethodno navedeni test zbog njegovih ograničenja. Za poređenje kontinuiranih numeričkih varijabli sa normalnom raspodelom korišćen je t-test za dva nezavisna uzorka kada su poređene dve grupe ispitanica, dok je u slučaju poređenja više od dve grupe korišćena jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA). U post-hoc analizi je korišćen Tukey test. Parametri koji nisu pokazali normalnu raspodelu poređeni su upotrebom Mann-Whitney U testa, za poređenje dva uzorka, ili Kruskal-Wallis testom za poređenje više uzoraka. Za utvrđivanje povezanosti između dve parametarske varijable korišćen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije, a za neparametarska obeležja je korišćen Spearmanov test. Nivo statističke značajnosti bio je najmanje $p < 0.05$.

4.0. REZULTATI

4.1. Subklinička hipotireoza - demografske karakteristike i opšti klinički parametri ispitivane populacije

U istraživanje je uključeno 47 žena sa subkliničkom hipotireozom (SHT) koje su praćene 12 meseci nakon uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom i 35 žena slične starosti bez faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti koje su činile kontrolnu grupu. Opšte demografske i kliničke karakteristike kontrolne grupe i SHT ispitanica pre i nakon 12 meseci su predstavljene na Tabeli 5.

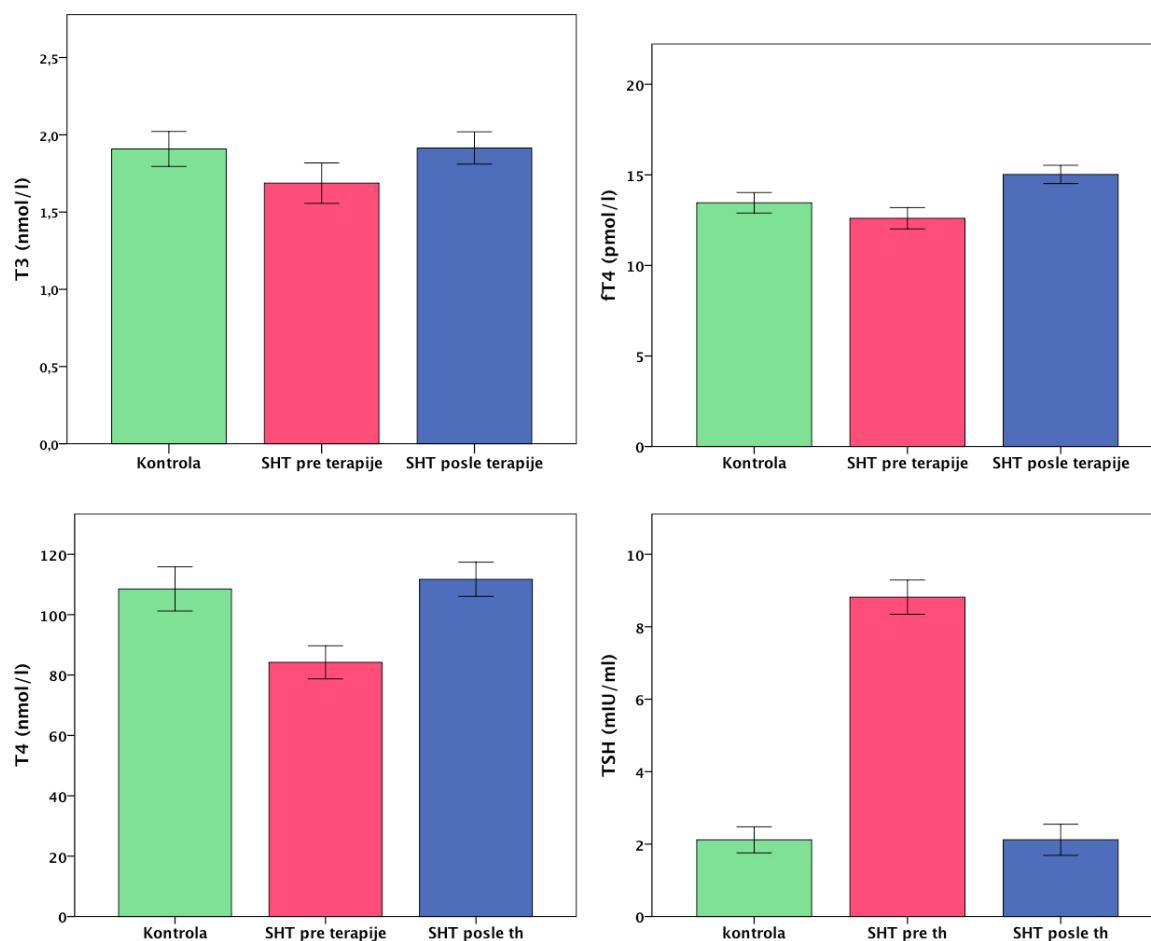
Tabela 5. Demografske karakteristike i klinički parametri ispitanica sa subkliničkom hipotireozom pre i posle terapije i kontrolne grupe.

	Kontrola (n=35)	SHT pre terapije (n=47)	SHT posle 12 meseci TH (n=47)
Starost (godine)	43 ± 12	42 ± 9	-
Telesna masa (kg)	62 ± 8	66 ± 10	65 ± 10
Telesna visina (cm)	165 ± 6	165 ± 6	-
ITM (kg/m ²)	22.9 ± 3.8	24.2 ± 4.4	24.1 ± 4.2
BSA (m ²)	1.68 ± 0.11	1.73 ± 0.13	1.73 ± 0.12
T3 (nmol/l)	1.9 ± 0.32	1.68 ± 0.45	1.9 ± 0.4
T4 (nmol/l)	108 ± 21	84 ± 18 ^c	119 ± 19 ^c
fT4 (pmol/l)	13.5 ± 1.6 ^d	12.6 ± 2 ^c	15 ± 1.7 ^{c, d}
TSH (mIU/l)	2.11 ± 1.05 ^b	8.8 ± 1.6 ^{b, c}	2.1 ± 1.5 ^c
Trigliceridi (mmol/l)	1.16 ± 0.5 ^a	1.36 ± 0.68 ^{a, c}	1.13 ± 0.46 ^c
Ukupni holesterol (mmol/l)	5 ± 0.95 ^{b, d}	6 ± 1 ^{b, c}	5.6 ± 0.84 ^{c, d}
LDL holesterol (mmol/l)	3 ± 0.9 ^{b, d}	3.8 ± 0.93 ^{b, c}	3.5 ± 0.7 ^{c, d}
HDL holesterol (mmol/l)	1.4 ± 0.25 ^{a, f}	1.62 ± 0.4 ^a	1.6 ± 0.31 ^f
Glikemija (mmol/l)	4.8 ± 0.47	4.9 ± 0.45	4.9 ± 0.40
HbA1c (%)	5.24 ± 0.22	5.35 ± 0.27	5.34 ± 0.25
Insulin (mIU/ml)	2.2 ± 1.2 ^{b, d}	9.2 ± 4.6 ^{b, c}	7.8 ± 3.9 ^{c, d}
HOMA indeks	1.1 ± 0.4 ^{b, d}	2 ± 1.03 ^{b, c}	1.66 ± 0.86 ^{c, d}
C-peptid (UG/l)	5 ± 2.2 ^{b, d}	1.9 ± 0.84 ^b	1.9 ± 0.8 ^d
CRP (mg/l)	2 ± 1.1 ^{b, d}	3.3 ± 2.6 ^{b, c}	1.22 ± 0.9 ^{c, d}

ITM- indeks telesne mase (body mass index), BSA- površina tela (body surface area), CRP- C reaktivni protein, HDL- lipoproteini visoke gustine, LDL- lipoproteini niske gustine, T3 - trijodotironin; T4- tiroksin, fT4 – slobodni tiroksin, TSH- tireostimulirajući hormone, SHT- subklinička hipotireoza

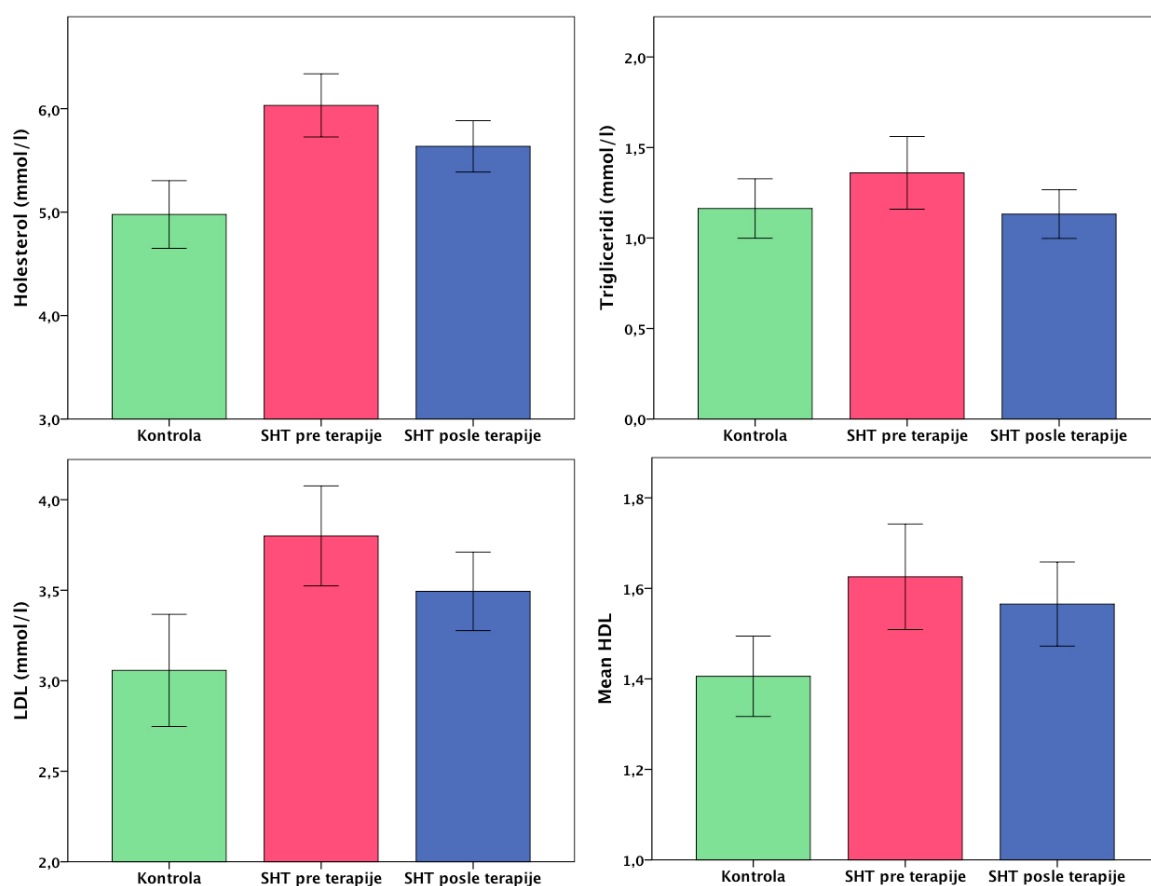
a-p<0.05 za Kontrolnu grupu vs. SHT pre početka terapije, b- p<0.01 za Kontrolnu grupu vs. SHT pre početka terapije, c- p<0.01 za SHT pre početka terapije vs. SHT nakon 12 meseci; d- p<0.01 za Kontrolnu grupu vs. SHT nakon 12 meseci, f- p<0.05 za Kontrolnu grupu vs. SHT nakon 12 meseci

Grafikon 1 ilustruje razliku u nivou tiroidnih hormona između kontrolne grupe i ispitanica sa subkličnom hipotireozom. Ne postoji statistički značajna razlika u nivou T3 između kontrolne grupe i pacijentkinja sa subkličnom hipotireozom pre i posle jednogodišnje terapije. Nivo T4 se ne razlikuje među kontrolnom grupom i SHT ispitanicama, ali postoji značajna razlika između SHT pacijentkinja pre i posle terapije. fT4 je veći kod SHT pacijentkinja nakon jednogodišnje terapije u odnosu na kontrolu ili SHT ispitanice pre započetog lečenja. TSH nivo je očekivano veći kod nelečenih SHT pacijentkinja u odnosu na kontrolu ili nivo TSH nakon jednogodišnje supstitucione terapije.



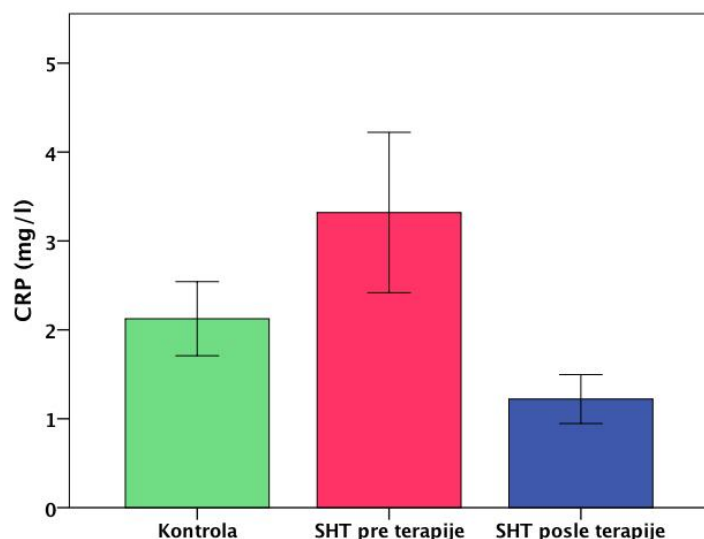
Grafikon 1. Razlike u nivou tiroidnih hormona između kontrolne grupe i ispitanica sa subkličnom hipotireozom pre i posle terapije.

Grafikon 2 pokazuje razlike u nivou lipida između posmatranih grupa. Tako se uočava da nivoi ukupnog holesterola i LDL holesterola postepeno opadaju od nelečenih SHT pacijentkinja, preko SHT ispitanica nakon terapije, do kontrolne grupe (Tabela 5 i Grafikon 2). Nivo triglicerida je značajno viši kod SHT bolesnica pre terapije u odnosu na rezultate posle terapije i u poređenju sa kontrolnom grupom. HDL holesterol je značajno niži u kontrolnoj grupi nego kod SHT ispitanica pre ili posle terapije (Tabela 5 i Grafikon 2).



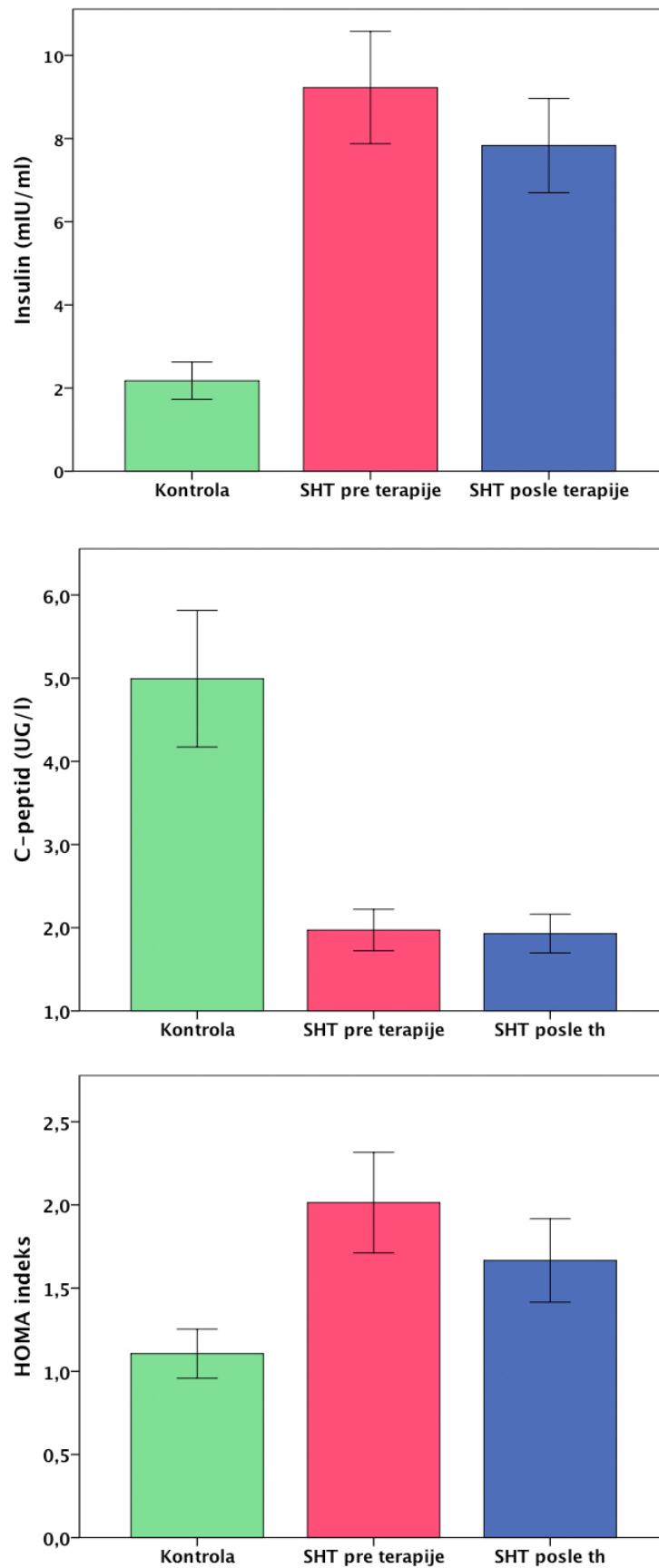
Grafikon 2. Razlike u nivou lipida između kontrolne grupe i ispitanica sa subkliničkom hipotireozom pre i posle terapije.

Nivo CRP-a je značajno viši kod SHT bolesnica pre terapije u odnosu na rezultate posle terapije i u poređenju sa kontrolnom grupom (Tabela 5, Grafikon 3).



Grafikon 3. Razlike u nivou CRP-a između kontrolne grupe i ispitanica sa subkličkom hipotireozom pre i posle terapije.

U istraživanju je pokazano da nivo insulina značajno opada počev od SHT ispitanica pre započete terapije, preko vrednosti koje su dobijene nakon jednogodišnjeg lečenja, do nivoa zabeleženog u kontrolnoj grupi (Tabela 5 i Grafikon 4). HOMA indeks je pokazao sličnu tendenciju u ispitivanoj populaciji. Nivo C-peptida je sličan među SHT ispitanicama pre i posle terapije, ali je značajno niži nego u kontrolnoj grupi.



Grafikon 4. Razlike u nivou insulina, C-peptida i HOMA indeksa između kontrolne grupe i ispitanica sa subkličičkom hipotireozom pre i posle terapije.

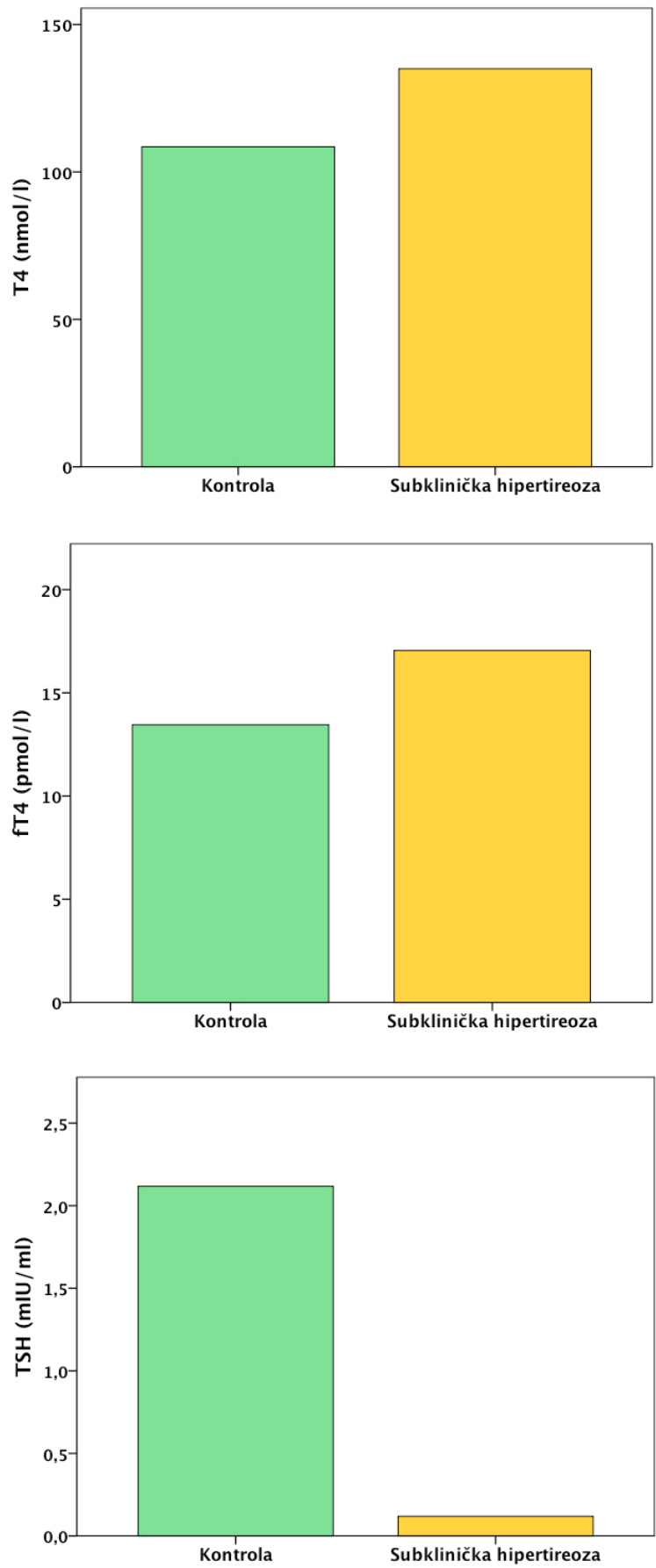
4.2. Subklinička hipertireoza - demografske karakteristike i opšti klinički parametri ispitivane populacije

U istraživanje je uključeno 31 žena sa subkliničkom hipertireozom i 35 žena slične starosti bez faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti koje su činile kontrolnu grupu. Opšte demografske i kliničke karakteristike kontrolne grupe i ispitanica sa subkliničkom hipertireozom predstavljene su na Tabeli 6.

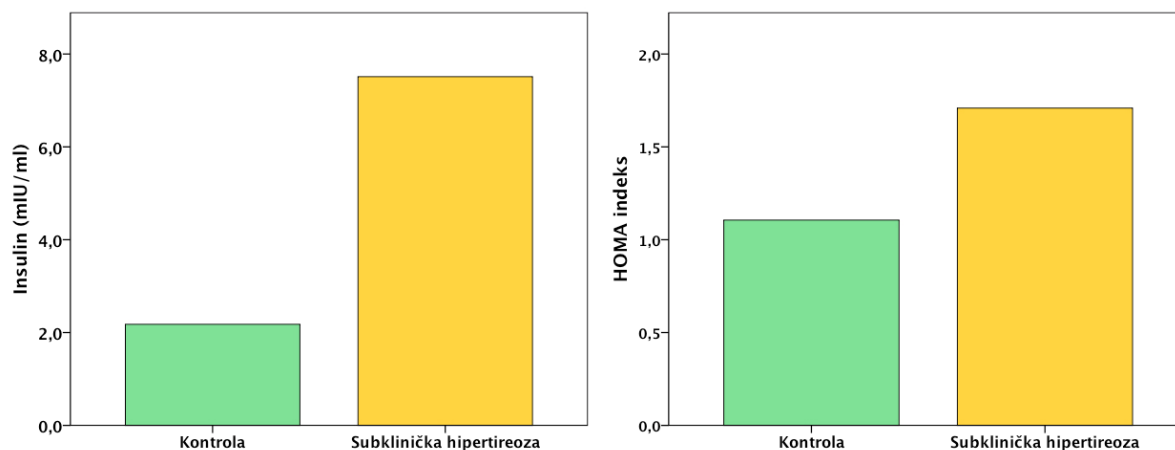
Tabela 6. Demografske karakteristike i klinički parametri ispitanica sa subkliničkom hipertireozom i kontrolne grupe.

	Kontrola (n=35)	Subklinička hipertireoza (n=31)	p
Starost (godine)	43 ± 12	43 ± 11	NS
Telesna masa (kg)	62 ± 8	64 ± 9	NS
Telesna visina (cm)	165 ± 6	165 ± 7	NS
ITM (kg/m²)	22.9 ± 3.8	23.6 ± 3.9	NS
BSA (m²)	1.68 ± 0.11	1.71 ± 0.12	NS
T3 (nmol/l)	1.9 ± 0.32	2.1 ± 0.5	NS
T4 (nmol/l)	108 ± 21	135 ± 23	<0.001
ft4 (pmol/l)	13.5 ± 1.6	17.1 ± 2.8	<0.001
TSH (mIU/ml)	2.11 ± 1.05	0.11 ± 0.1	<0.001
Trigliceridi (mmol/l)	1.16 ± 0.5	1.15 ± 0.6	NS
Ukupni holesterol (mmol/l)	5 ± 0.95	5.14 ± 1.33	NS
LDL holesterol (mmol/l)	3 ± 0.9	3 ± 1	NS
HDL holesterol (mmol/l)	1.4 ± 0.25	1.8 ± 0.6	<0.001
Glikemija (mmol/l)	4.8 ± 0.47	4.7 ± 0.5	NS
HbA1c (%)	5.24 ± 0.22	5.35 ± 0.26	NS
Insulin (mIU/ml)	2.2 ± 1.2	7.5 ± 3.6	<0.001
HOMA indeks	1.1 ± 0.4	1.71 ± 0.97	<0.001
C-peptid (UG/l)	5 ± 2.23	1.8 ± 0.5	<0.001
CRP (mg/l)	2.13 ± 1.16	1.87 ± 0.88	0.456

Ispitanice sa subkliničkom hipertireozom se nisu razlikovale od kontrolne grupe u osnovnim demografskim karakteristikama: težina, visina, indeks telesne mase i površini tela (Tabela 6). Nivo T3 je takođe bio sličan između ovih grupa, dok su nivoi T4 i ft4 značajno viši, a nivo TSH je značajno niži kod bolesnica sa subkliničkom hipertireozom (Tabela 6 i Grafikon 5). Ispitanice se ne razlikuju u vrednostima ukupnog holesterola, triglicerida i LDL holesterola, a HDL holesterol je značajno viši kod osoba sa subkliničkom hipertireozom (Tabela 6). Insulin i HOMA indeks su značajno viši kod pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom (Tabela 6 i Grafikon 6).



Grafikon 5. Razlike u nivou tiroidnih hormona između kontrolne grupe i ispitanica sa subkliničkom hipertireozom.



Grafikon 6. Razlike u nivou insulina i HOMA indeksa između kontrolne grupe i ispitanica sa subkliničkom hipertireozom

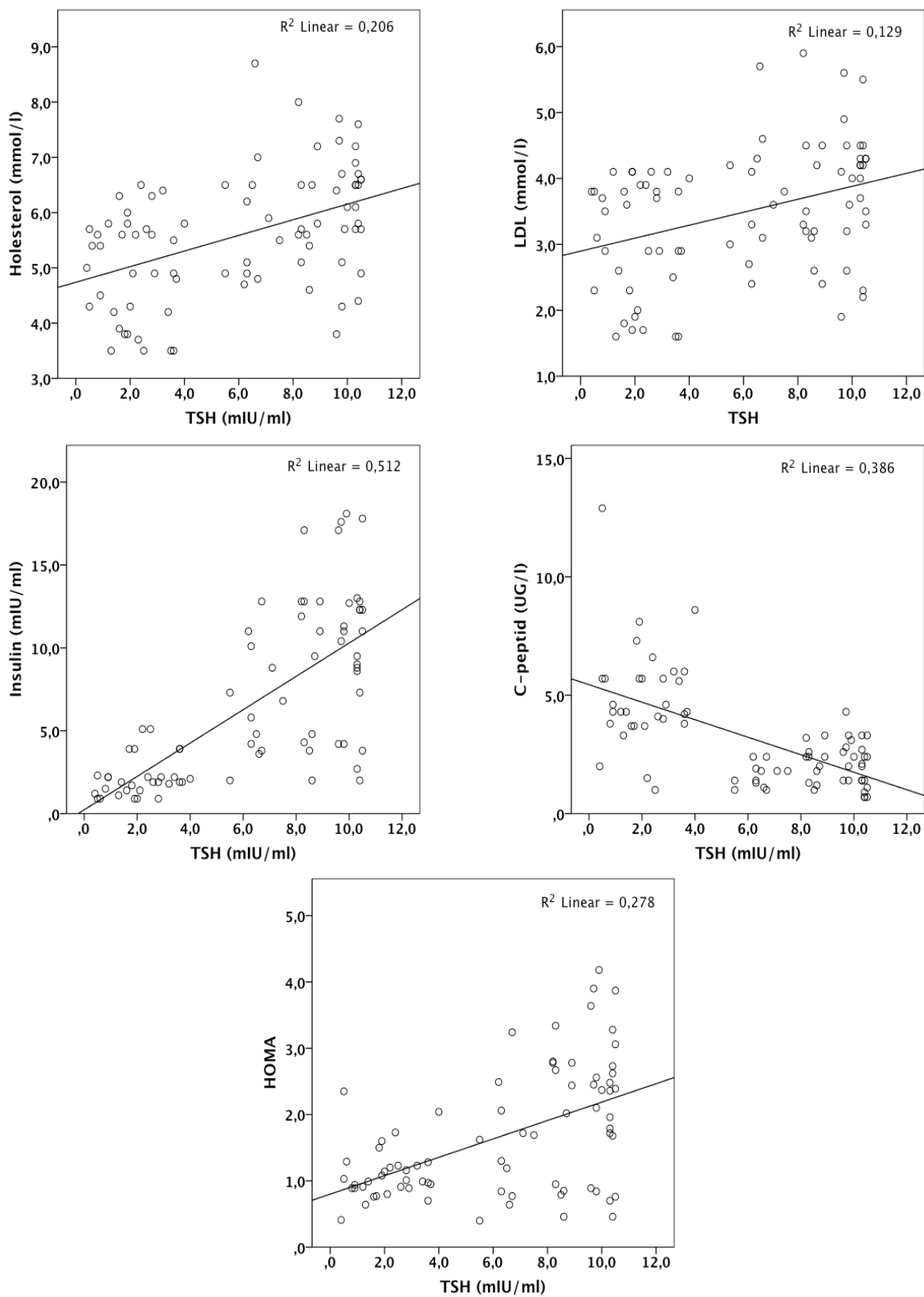
4.3. Korelacione analize u posmatranoj populaciji

Na Tabeli 7 su prikazane korelacione analize kroz tri različita modela, zapravo u tri različite populacije. Prvim modelom su obuhvaćene ispitanice sa subkliničkom hipotireozom (pre terapije) i kontrolna grupa, drugim modelom su obuhvaćene bolesnice sa subkliničkom hipertireozom i kontrolna grupa, dok treći model obuhvata sve bolesnice (subklinička hipotireoza, hipertireoza i kontrolna grupa).

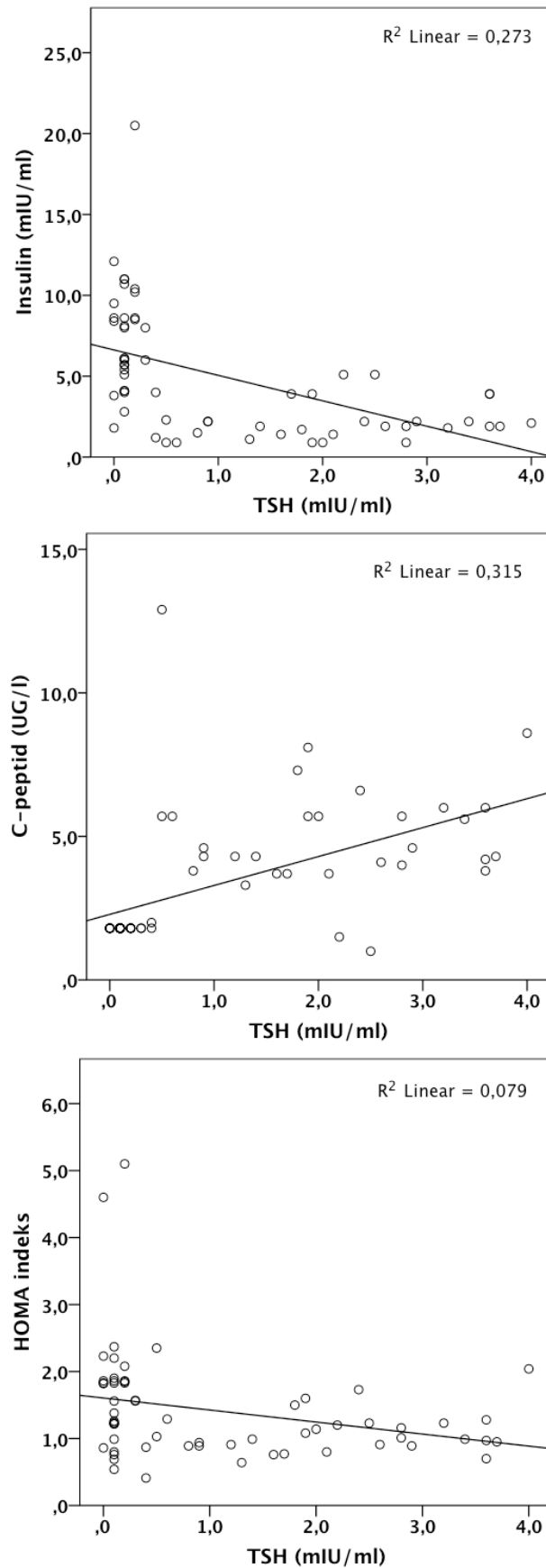
Tabela 7. Korelacione analize u posmatranoj populaciji (ispitanice sa subkliničkom hipotireozom, subkliničkom hipertireozom i kontrolna grupa).

	TSH		
	Model 1	Model 2	Model 3
	Kontrola + SHT	Kontrola + subklinička hipertireoza	Celokupna populacija
	r	r	r
Trigliceridi (mmol/l)	0.136	0.033	0.154
Ukupni holesterol (mmol/l)	0.462 ^a	0.02	0.397 ^a
LDL holesterol (mmol/l)	0.361 ^a	0.064	0.357 ^a
HDL holesterol (mmol/l)	0.206	-0.414 ^a	-0.057
HbA1c (%)	0.114	-0.139	0.017
Insulin (mIU/ml)	0.718 ^a	-0.623 ^a	0.284 ^a
C-peptid (UG/l)	-0.596 ^a	0.71 ^a	-0.045
HOMA indeks	0.443 ^a	-0.323 ^a	0.213 ^b
CRP (mg/l)	0.053	0.083	0.137

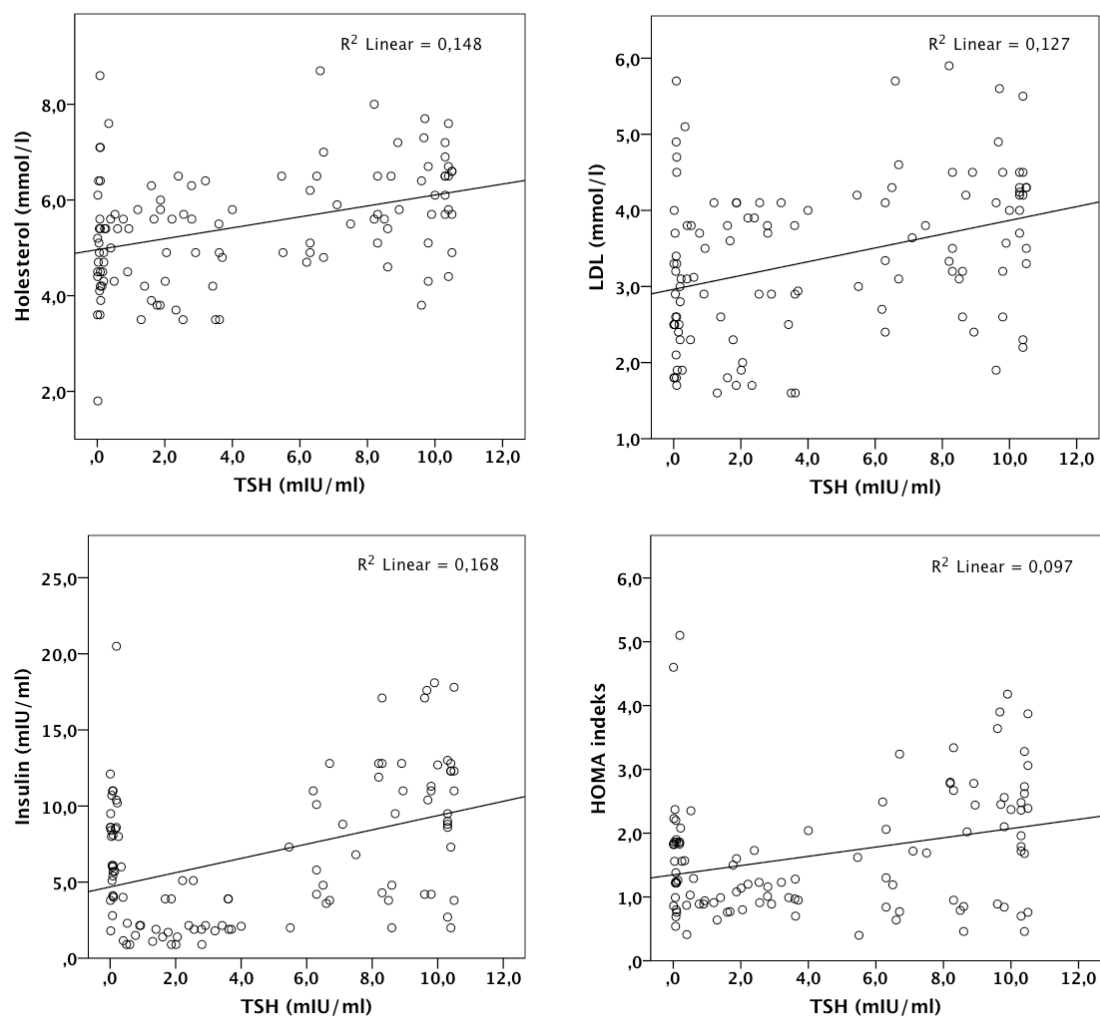
CRP- C reaktivni protein, HDL- lipoproteini visoke gustine, LDL- lipoproteini niske gustine, TSH- tireostimulišući hormon, SHT- subklinička hipotireoza, a - p<0.01; b- p<0.05



Grafikon 7. Korelacija između nivoa TSH i nivoa lipida i insulina, C-peptida i HOMA indeksa u grupi ispitanica koja obuhvata zdravu kontrolnu grupu i bolesnice sa subkličičkom hipotireozom (pre terapije).



Grafikon 8. Korelacija između nivoa TSH i nivoa insulina, C-peptida i HOMA indeksa u grupi ispitanica koja obuhvata zdravu kontrolnu grupu i bolesnice sa subkličičkom hipertireozom.



Grafikon 9. Korelacija između nivoa TSH i nivoa lipida i insulina i HOMA indeksa u grupi ispitanica koja obuhvata celokupnu istraživanu populaciju - zdravu kontrolnu grupu i bolesnice sa subkličnom hipotireozom i hipertireozom.

Model 1 koji obuhvata pacijentkinje sa subkličnom hipotireozom i kontrolnu grupu pokazuje da TSH korelira sa ukupnim i LDL holesterolom, insulinom, C-peptidom i HOMA indeksom (Tabela 7 i Grafikon 7).

Model 2 obuhvata bolesnice sa subkličnom hipertireozom i kontrolnu grupu i ilustruje korelaciju nivoa TSH i HDL holesterolom, insulinom, C-peptidom i HOMA indeksom (Tabela 7 i Grafikon 8).

Poslednji model obuhvata celokupnu posmatranu populaciju (kontrolna grupa, subklična hipo- i hipertireoza) i pokazuje da nivo TSH korelira sa ukupnim i LDL holesterolom, kao i nivoom insulina i HOMA indeksom (Tabela 7 i Grafikon 9).

4.4. Struktura i funkcija leve komore kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom

Ehokardiografski parametri vezani za levu komoru su pokazali da postoji značajna razlika među zdravim ispitanicama i pacijentkinjama sa subkliničkom hipotireozom. Svi ehokardiografski parametri remodelovanja leve komore predstavljeni su na Tabeli 8.

Tabela 8. Ehokardiografski parametri strukture i funkcije leve komore kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom i kontrolnoj grupi.

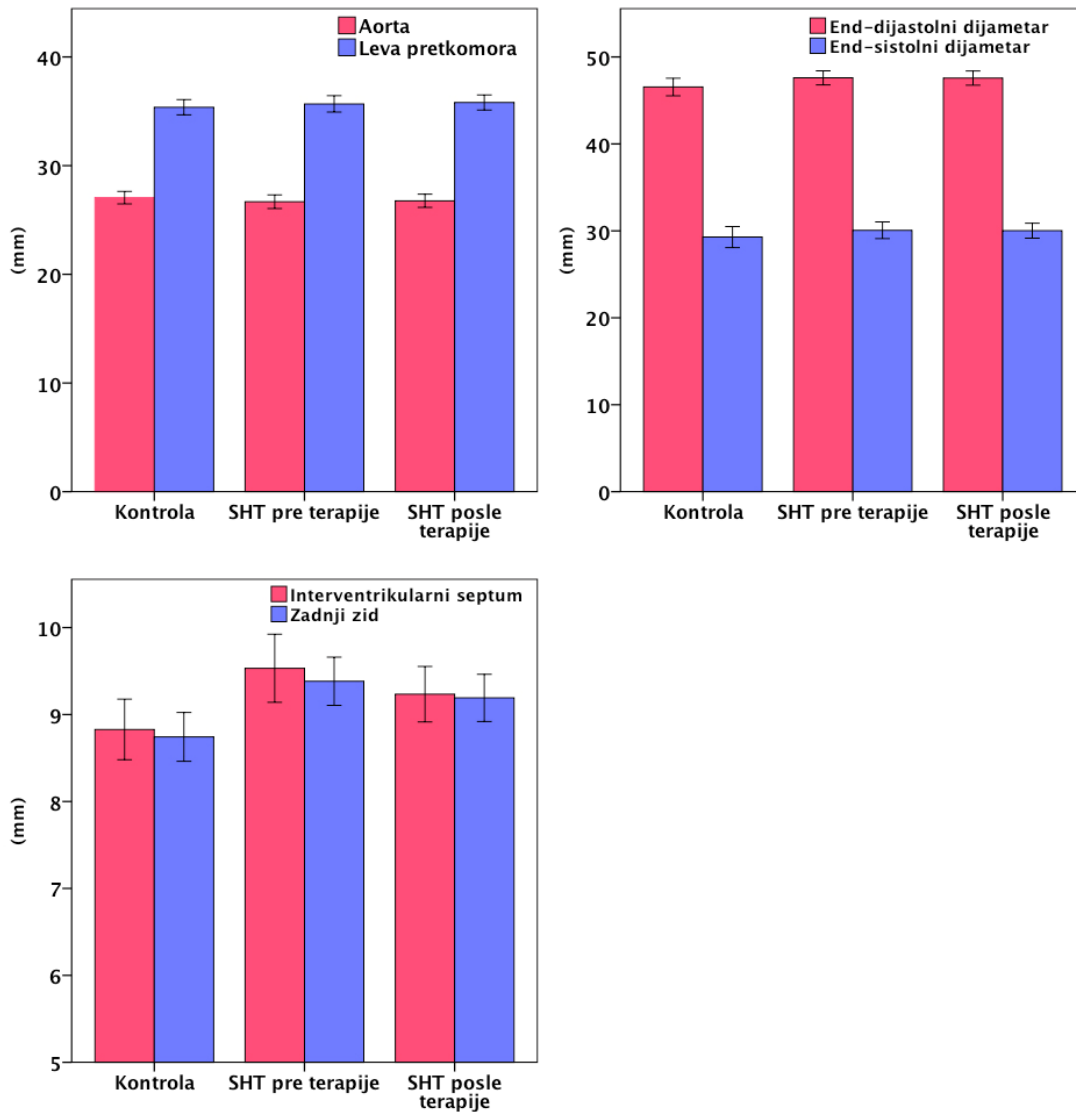
	Kontrola (n=35)	SHT pre terapije (n=47)	SHT posle 12 meseci TH (n=47)
Aorta (mm)	27.1 ± 1.7	26.8 ± 2.1	26.7 ± 2.1
LP (mm)	35.4 ± 2	35.7 ± 2.6	35.8 ± 2.4
LKEDD (mm)	46.5 ± 2.9	47.6 ± 2.8	47.5 ± 2.7
LKESD (mm)	29.3 ± 3.5	30.1 ± 3.3	30 ± 2.9
IVS (mm)	8.8 ± 1 ^a	9.5 ± 1.3 ^{a,c}	9.2 ± 1.1 ^c
ZZ (mm)	8.7 ± 0.8 ^{b,f}	9.4 ± 0.9 ^{b,c}	9.2 ± 0.9 ^{c,f}
RDZ	0.38 ± 0.03 ^a	0.4 ± 0.05 ^a	0.39 ± 0.04 ^c
LKM/BSA (g/m²)	93.2 ± 16.8 ^{b,f}	105.5 ± 21.9 ^{b,c}	101.7 ± 20.3 ^{c,f}
EF (%)	64 ± 3 ^b	62 ± 3 ^{c,b}	64 ± 3 ^c
E/A ratio	1.39 ± 0.15 ^{b,f}	1.15 ± 0.17 ^{b,c}	1.3 ± 0.18 ^{c,f}
E/e'	5.2 ± 1 ^b	6.2 ± 2 ^{b,c}	5.6 ± 1.8 ^c
LK Tei indeks	0.43 ± 0.03 ^{b,f}	0.52 ± 0.08 ^{b,c}	0.46 ± 0.07 ^{c,f}

A- transmitralni protok u kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), E- transmitralni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), e' - srednja vrednost protoka preko septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), EF-ejekciona frakcija, LK – leva komora, LP- leva pretkomora, LKM- masa leve komore, LKEDD- end-dijastolni dimenzija leve komore, LKESD- end-sistolna dimenzija leve komore, ZZ- debljina zadnjeg zida leve komore, RDZ- relativna debljina zida leve komore.

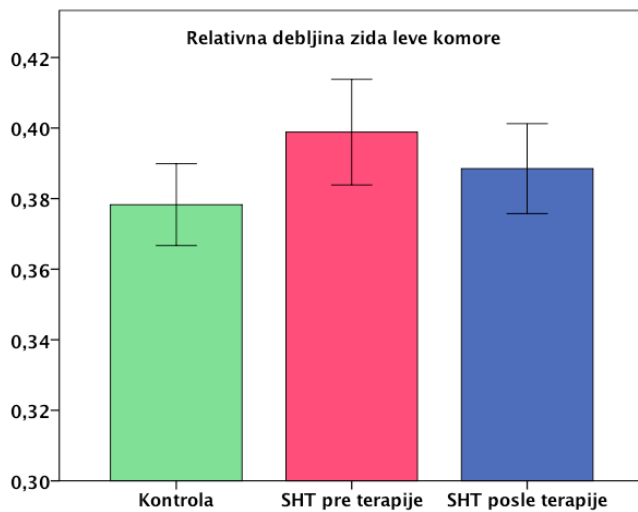
a-p<0.05 za Kontrolnu grupu vs. SHT pre početka terapije, b- p<0.01 za Kontrolnu grupu vs. SHT pre početka terapije, c- p<0.01 za SHT pre početka terapije vs. SHT nakon 12 meseci; f- p<0.05 za Kontrolnu grupu vs. SHT nakon 12 meseci

Na Tabeli 8 se vidi da je dijametar aorte, leve pretkomore, end-dijastolne i end-sistolne dimenzije leve komore sličan između kontrolne grupe i pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom, kako pre, tako i nakon jednogodišnje supstitucione terapije. Rezultati su predstavljeni i grafički (Grafikon 10).

Sa druge strane, debljina interventrikularnog septuma je veća kod pacijentkinja pre započinjanja terapije nego u kontrolnoj grupi ili ispitanica nakon jednogodišnjeg lečenja (Tabela 8 i Grafikon 10). Relativna debljina zida leve komore se postepeno smanjuje od SHT pacijentkinja pre započete terapije, preko SHT ispitanica nakon jednogodišnjeg lečenja, do osoba iz kontrolne grupe (Tabela 8 i Grafikon 11).



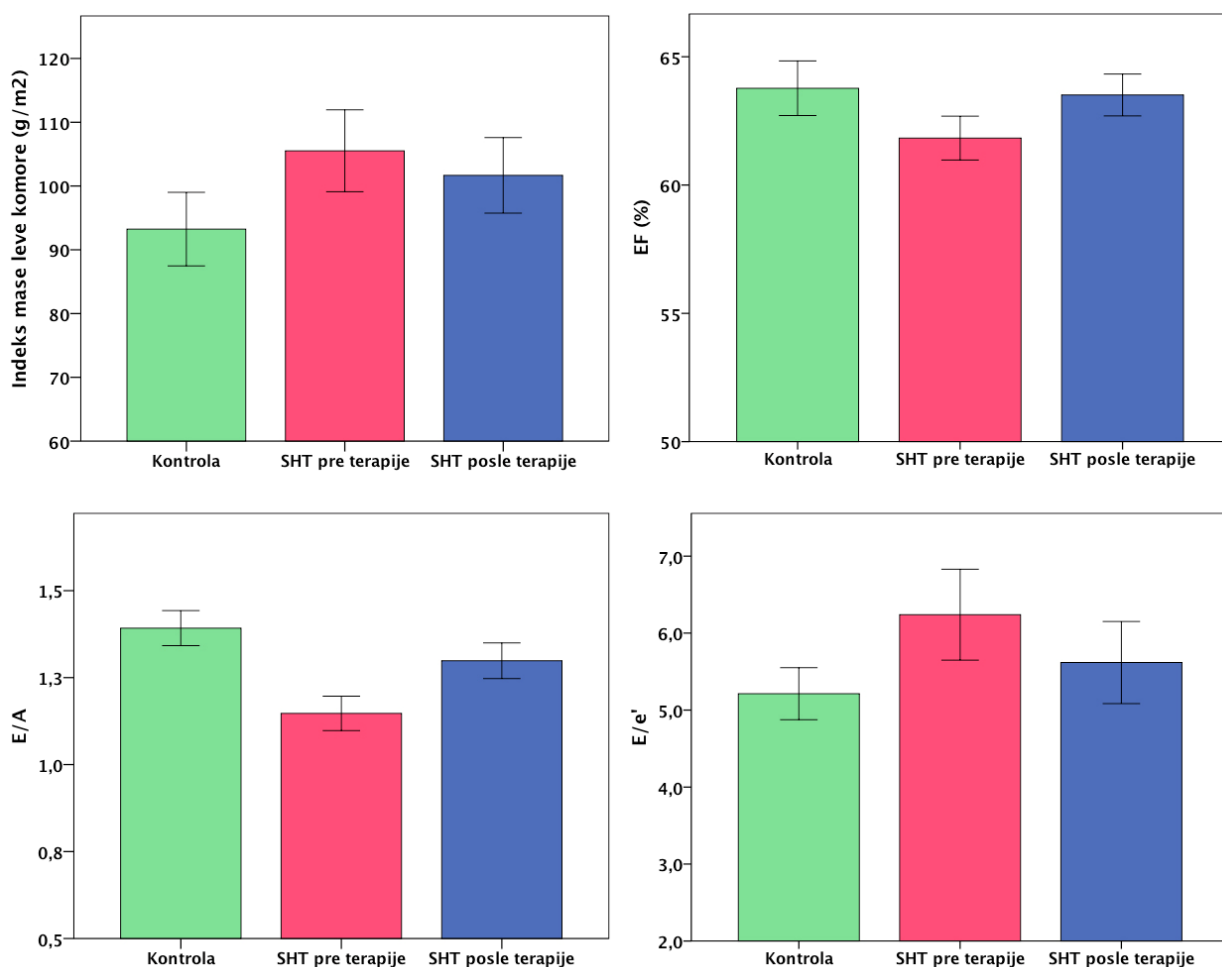
Grafikon 10. Dijametar aorte, leve pretkomore i dimenzije leve komore, kao i debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida.



Grafikon 11. Relativna debljina zida leve komore u kontrolnoj grupi i populaciji ispitanica sa subkliničkom hipotireozom (pre i posle terapije).

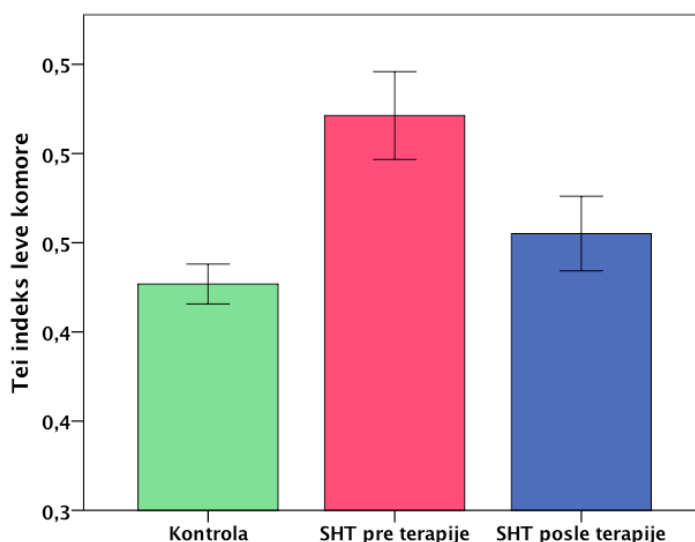
Indeks mase leve komore se postepeno smanjuje od SHT pacijentkinja pre započetog lečenja, preko ispitanica koje su lečene godinu dana, do ispitanica iz kontrolne grupe (Tabela 8 i Grafikon 12). Ejakciona frakcija leve komore je niža kod SHT bolesnica pre supstitucione terapije u odnosu na kontrolnu grupu ili period nakon lečenja (Tabela 8 i Grafikon 12), dok ne postoji značajna razlika između kontrolne grupe i pacijentkinja nakon jednogodišnjeg lečenja.

Transmitralni odnos E/A se postepeno povećava od SHT pacijentkinja pre započetog lečenja, preko SHT ispitanica nakon jednogodišnjeg lečenja, do zdravih ispitanica u kontrolnoj grupi (Tabela 8 i Grafikon 12). Odnos E/e' je viši kod SHT pacijentkinja pre započetog lečenja u odnosu na kontrolnu grupu ili SHT bolesnice posle lečenja. Razlika između zdravih učesnica studije i lečenih SHT pacijentkinja nije nađena (Tabela 8 i Grafikon 12).



Grafikon 12. Indeks mase leve komore, ejakciona frakcija leve komore, transmitralni odnos E/A i E/e' u kontrolnoj grupi i populaciji ispitanica sa subkliničkom hipotereozom (pre i posle terapije).

Tei indeks leve komore se postepeno smanjuje od SHT pacijentkinja pre lečenja, preko lečenih bolesnica, do kontrolne grupe (Tabela 8 i Grafikon 13).



Grafikon 13. Tei indeks leve komore u kontrolnoj grupi i populaciji ispitanica sa subkliničkom hipertireozom (pre i posle terapije).

4.5. Struktura i funkcija leve komore kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom

Ehokardiografski parametri vezani za levu komoru su pokazali značajnu razliku između kontrolne grupe i ispitanica sa subkliničkom hipertireozom. Svi ehokardiografski parametri remodelovanja leve komore predstavljeni su na Tabeli 9.

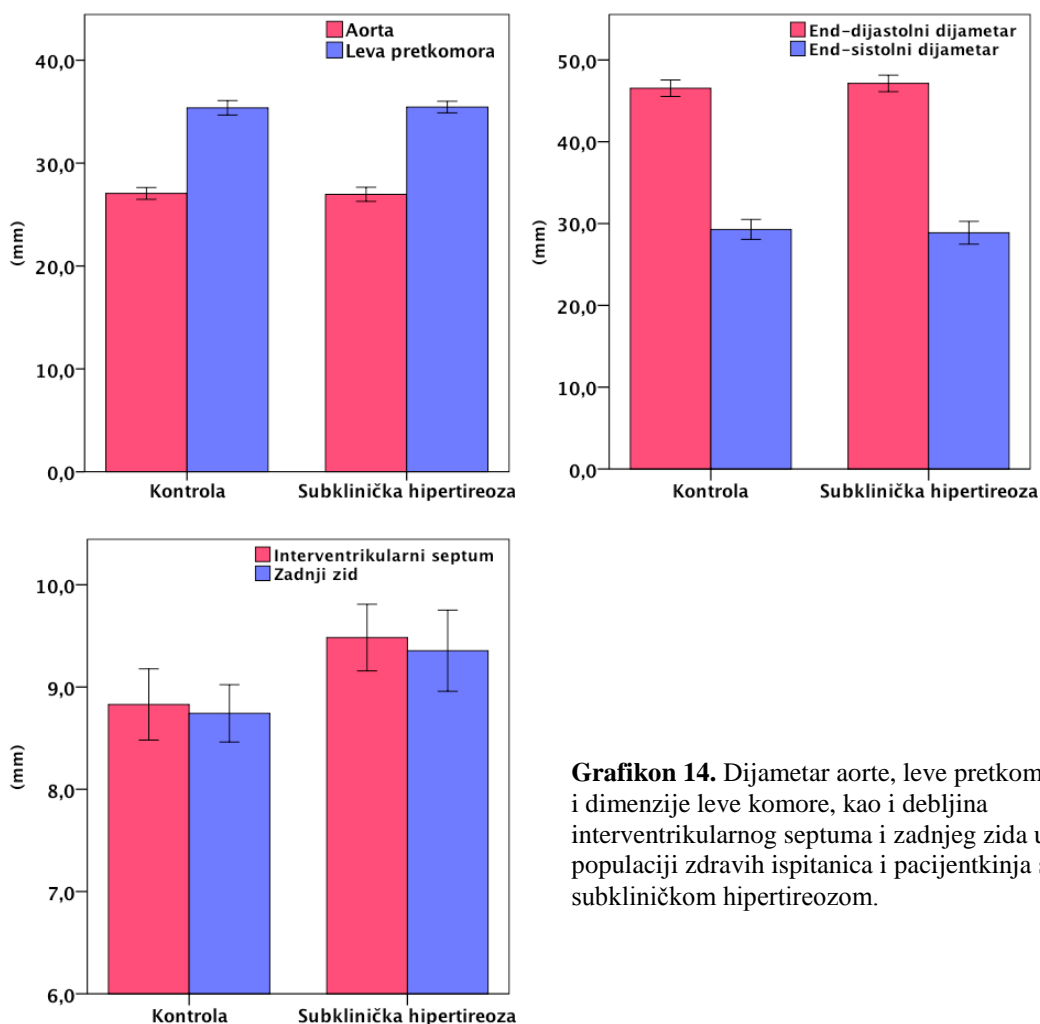
Dijametri aorte i leve pretkomore se ne razlikuju među navedenim grupama (Tabela 9 i Grafikon 14). Isti rezultat je dobijen poređenjem dijametara leve komore na kraju dijastole i na kraju sistole (Tabela 9 i Grafikon 14).

Na drugoj strani, debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida su bile značajno veće u pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 9 i Grafikon 14).

Tabela 9. Ehokardiografski parametri strukture i funkcije leve komore u posmatranoj populaciji.

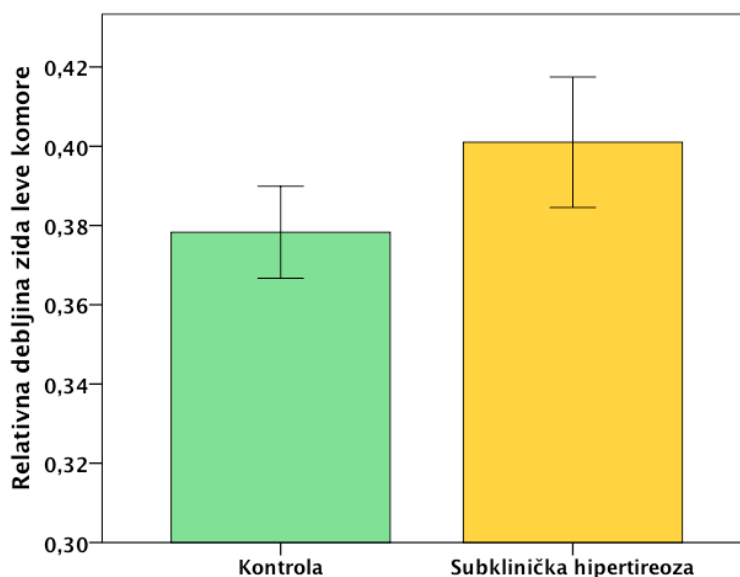
	Kontrola (n=35)	Subklinička hipertireoza (n=31)	p
Aorta (mm)	27.1 ± 1.7	27 ± 1.9	0.838
LP (mm)	35.4 ± 2	35.5 ± 1.5	0.859
LKEDD (mm)	46.5 ± 2.9	47.1 ± 2.8	0.408
LKESD (mm)	29.3 ± 3.5	28.9 ± 3.8	0.648
IVS (mm)	8.8 ± 1	9.5 ± 0.9	0.007
ZZ (mm)	8.7 ± 0.8	9.4 ± 1.1	0.011
RDZ	0.38 ± 0.03	0.4 ± 0.04	0.022
LKM/BSA (g/m²)	93.2 ± 16.8	104.3 ± 21.5	0.023
EF (%)	64 ± 3	62 ± 3	0.013
E/A ratio	1.39 ± 0.15	1.15 ± 0.22	<0.001
E/e´	5.2 ± 1	6.15 ± 1.8	0.01
LK Tei indeks	0.43 ± 0.03	0.54 ± 0.05	<0.001

A- transmitalni protok u kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), BSA – body surface area (površina tela), E- transmitalni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), e´- srednja vrednost protoka preko septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), EF-ejekciona frakcija, LK – leva komora, LP- leva pretkomora, LKM- masa leve komore, LKEDD- end-dijastolni dimenzija leve komore, LKESD- end-sistolna dimenzija leve komore, ZZ- debljina zadnjeg zida leve komore, RDZ- relativna debljina zida leve komore.



Grafikon 14. Dijametar aorte, leve pretkomore i dimenzije leve komore, kao i debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida u populaciji zdravih ispitanica i pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom.

Relativna debljina zida leve komore je značajno veća kod ispitanica sa subkličkom hipertireozom u odnosu na osobe iz kontrolne grupe (Tabela 9 i Grafikon 15).

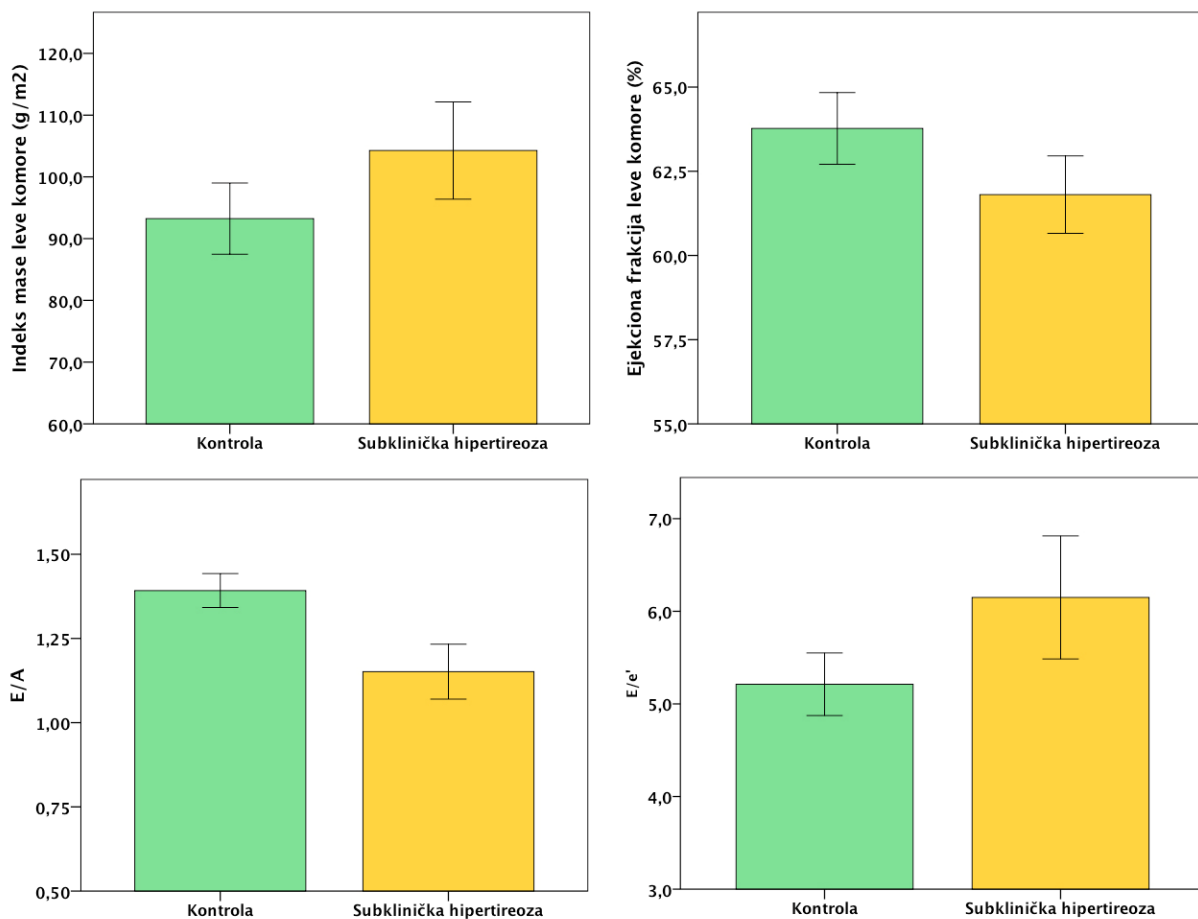


Grafikon 15. Relativna debljina zida leve komore u kontrolnoj grupi i populaciji ispitanica sa subkličkom hipertireozom

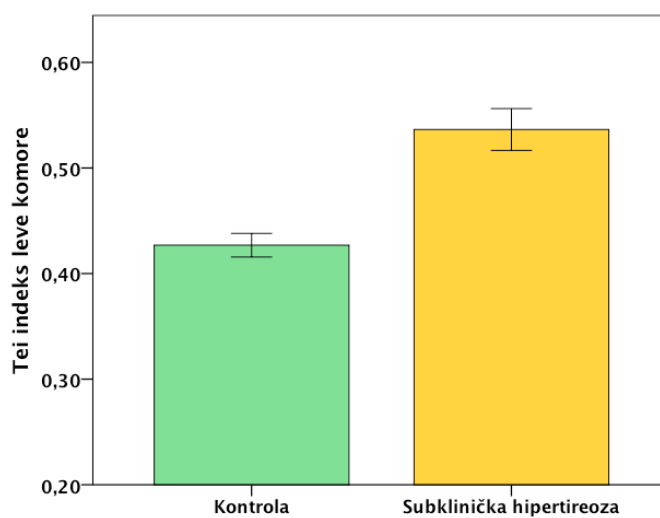
Indeks mase leve komore je značajno veći kod bolesnica sa subkličkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 9 i Grafikon 16). Ejakciona frakcija leve komore je niža kod pacijentkinja sa subkličkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 9 i Grafikon 16).

Transmitralni odnos E/A je značajno niži, a odnos E/e' je značajno viši kod pacijentkinja sa subkličkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 9 i Grafikon 16).

Indeks miokardne performanse (Tei indeks) je takođe bio značajno viši kod bolesnica sa subkličkom hipertireozom u odnosu na pripadnice kontrolne grupe (Tabela 9 i Grafikon 17).



Grafikon 16. Indeks mase leve komore, ejektivna frakcija leve komore, transmitralni odnos E/A i E/e' u kontrolnoj grupi i populaciji ispitanica sa subkličičkom hipertireozom.



Grafikon 17. Tei indeks leve komore u kontrolnoj grupi i populaciji ispitanica sa subkličičkom hipertireozom

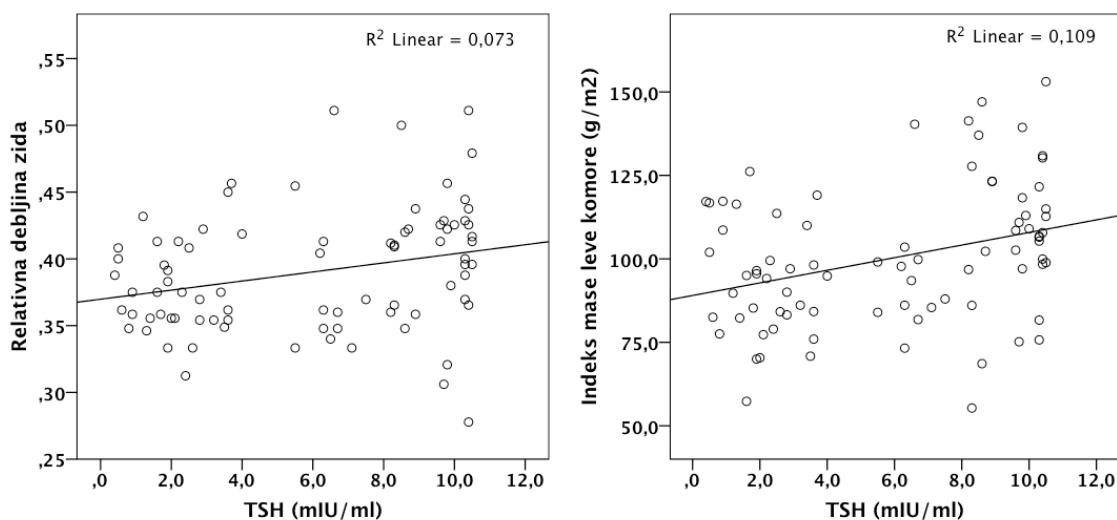
4.6. Korelacione analize u populaciji ispitanica sa subkličkom hipotireozom

Na Tabeli 10 su prikazane korelacione analize u dve različite populacije. Prvim modelom su obuhvaćene ispitanice sa subkličkom hipotireozom (pre terapije) i kontrolna grupa, a drugim modelom su obuhvaćene bolesnice sa subkličkom hipertireozom i kontrolna grupa.

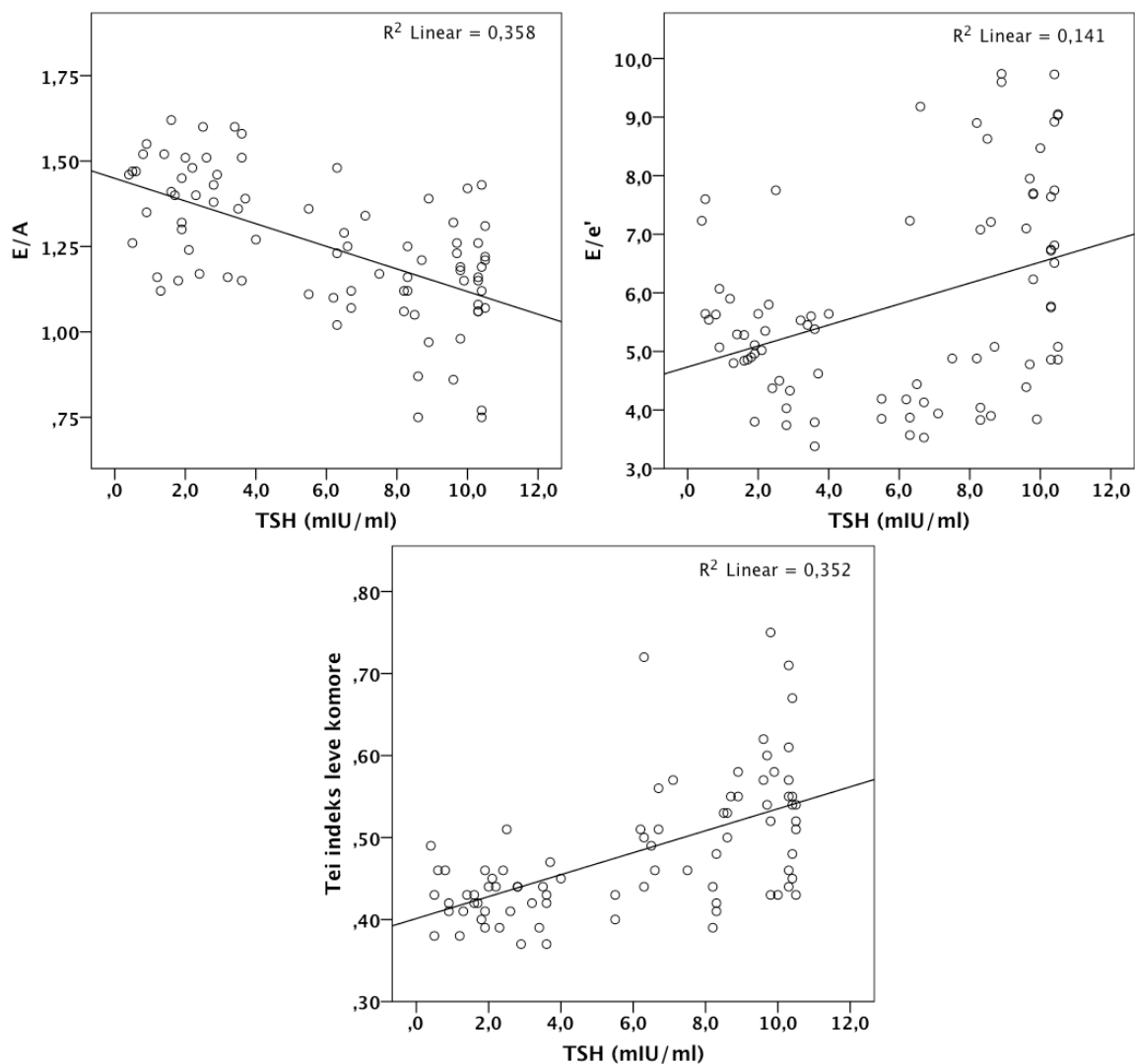
Tabela 10. Korelacione analize ehokardiografskih parametara ispitanica sa subkličkom hipotireozom, subkličkom hipertireozom i kontrolne grupe.

	TSH	
	Model 1	Model 2
	Kontrola + SHT	Kontrola + subklička hipertireoza
	r	r
IVS (mm)	0.303 ^a	-0.254 ^b
RDZ	0.318 ^a	-0.237 ^b
LKM/BSA (g/m²)	0.324 ^a	-0.287 ^b
EF (%)	-0.24 ^b	0.416 ^a
E/A ratio	-0.555 ^a	0.443 ^a
E/e'	0.3 ^a	-0.308 ^b
LK Tei indeks	0.604 ^a	-0.614 ^a

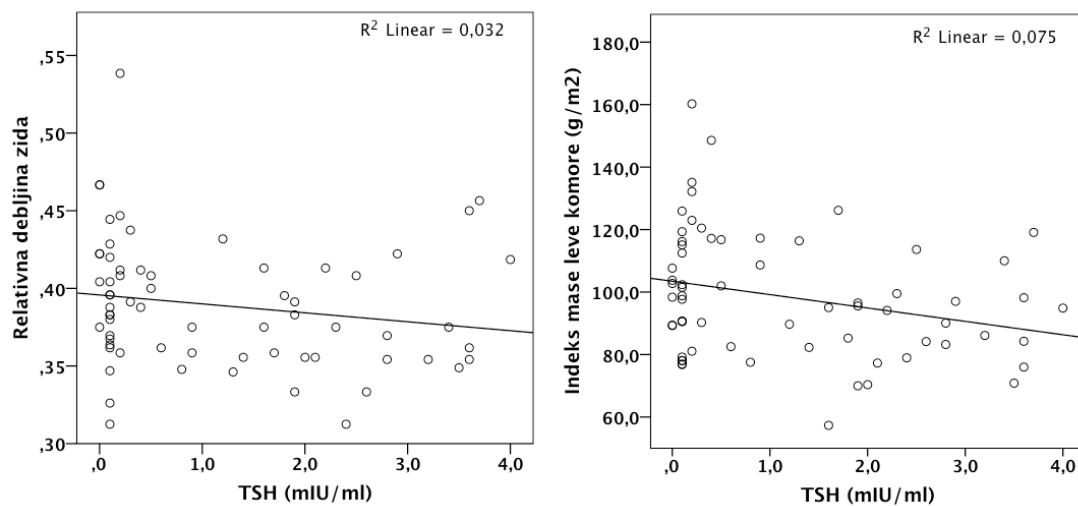
A- transmitralni protok u kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), BSA- body surface area, E- transmitralni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), e' - srednja vrednost protoka preko septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), EF-ejekciona frakcija, LK – leva komora, LKM- masa leve komore, RDZ- relativna debljina zida leve komore, a - p<0.01; b- p<0.05.



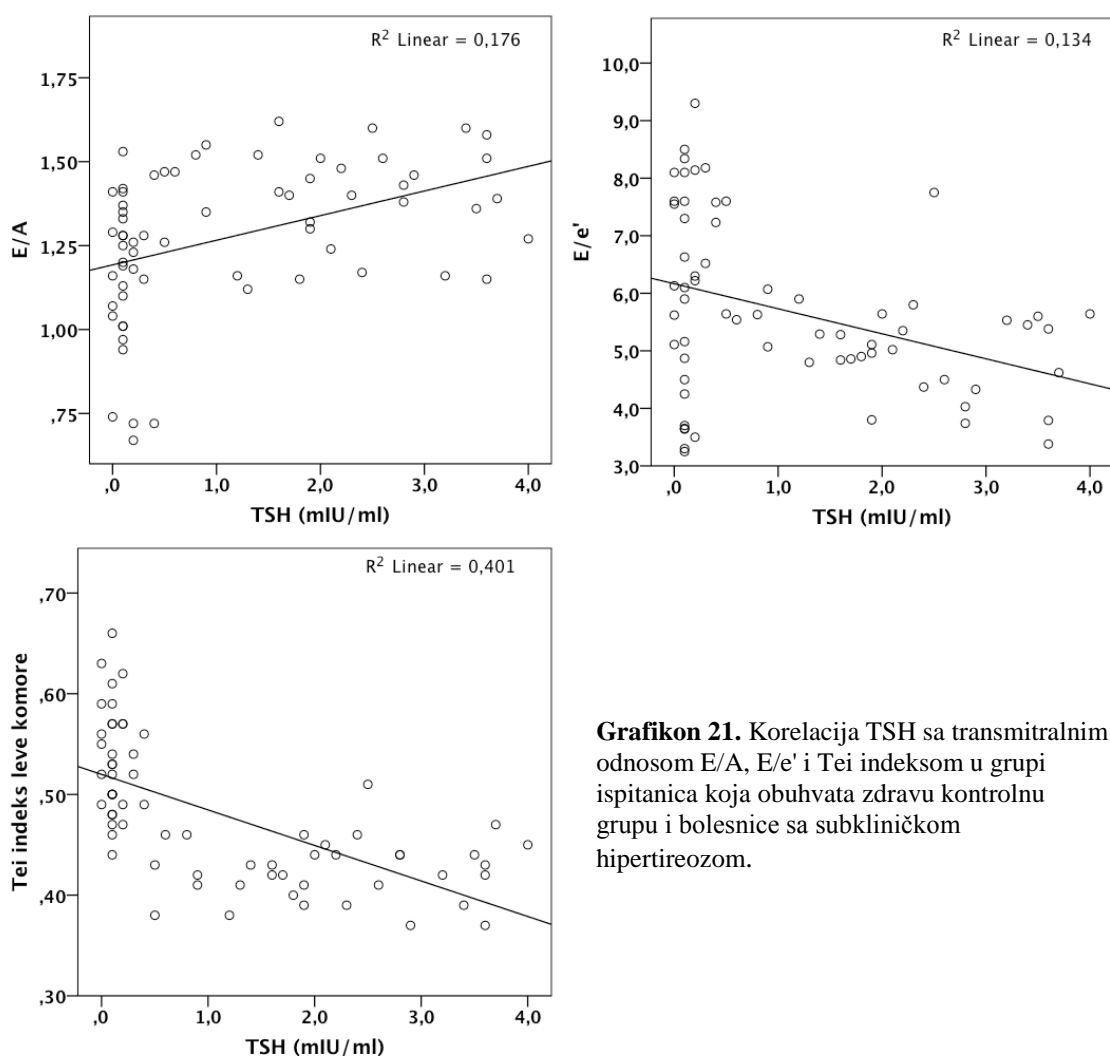
Grafikon 18. Korelacija TSH sa relativnom debljinom zida i indeksom mase leve komore grupi ispitanica koja obuhvata zdravu kontrolnu grupu i bolesnice sa subkličkom hipotireozom (pre terapije).



Grafikon 19. Korelacija TSH sa transmitralnim odnosm E/A, E/e' i Tei indeksom u grupi ispitanica koja obuhvata zdravu kontrolnu grupu i bolesnice sa subkliničkom hipotireozom (pre terapije).



Grafikon 20. Korelacija TSH sa relativnom debljinom i indeksom mase u grupi ispitanica koja obuhvata zdravu kontrolnu grupu i bolesnice sa subkliničkom hipertireozom.



Grafikon 21. Korelacija TSH sa transmitralnim odnosom E/A, E/e' i Tei indeksom u grupi ispitanica koja obuhvata zdravu kontrolnu grupu i bolesnice sa subkliničkom hipertireozom.

Grafikon 18 pokazuje pozitivnu povezanost nivoa TSH i relativne debljine zida leve komore, kao i indeksa mase leve komore u populaciji ispitanica sa subkliničkom hipotireozom (pre terapije) i ispitanica koje čine kontrolnu grupu.

Grafikon 19 ilustruje direktnu povezanost nivoa TSH sa mitralnim odnosom E/e' i Tei indeksom leve komore, i indirektnu korelaciju sa transmitralnim E/A odnosom u populaciji ispitanica sa subkliničkom hipotireozom (pre terapije) i ispitanica koje čine kontrolnu grupu.

Povezanost relativne debljine zida leve komore i indeksa mase leve komore sa nivoom TSH u populaciji koju sačinjava kontrolna grupa i ispitanice sa subkliničkom hipertireozom je prikazana na Grafikonu 20.

Nije nađena korelacija CRP-a sa TSH, kao ni sa E/A i E/e' ni u jednoj grupi.

Korelacija TSH sa transmitralnim odnosom E/A, E/e' i Tei indeksom u grupi ispitanica koja obuhvata zdravu kontrolnu grupu i bolesnice sa subkliničkom hipertireozom je prikazana na Grafikonu 21.

5.0. DISKUSIJA

5.1. Lipidi u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji

Narušen lipidni profil je dobro poznata manifestacija tiroidne disfunkcije. Od davnina je poznato da je hipotireoza udružena sa hiperlipidemijom. Iako je u poslednjih 20 godina, nekoliko studija proučavalo povezanost između subkliničke hipotireoze i lipida u serumu, tačna veza između SHT, lipidnog statusa i kardiovaskularnog ishoda je i dalje nejasna.

Oko 90% osoba sa izraženom hipotireozom ima hiperlipidemiju i nivo ukupnog holesterola i LDL-C je za oko 30% viši kod osoba sa hipotireozom. Nivo triglicerida i VLDL je normalan ili povišen. Iako su podaci o vrednostima HDL-C različiti, najveći broj studija ipak pokazuje da su vrednosti HDL-C normalne ili blago povišene. Svi lipidni poremećaji izazvani hipotireozom su reverzibilni i pacijenti sa višim bazalnim vrednostima lipida pokazuju bolje sniženje vrednosti lipida nakon uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom. Već posle 4 do 6 nedelja supstitucione terapije levotiroksinom dolazi do korigovanja dislipidemije (139).

Osnovni patofiziološki mehanizam koji dovodi do hiperholesterolemije u hipotireozu je nakupljanje LDL holesterola usled smanjenja broja i aktivnosti ćelijskih LDL-receptora, pa samim tim i smanjenog katabolizma LDL holesterola. Ostali mehanizmi koji utiču na koncentraciju holesterola su povećana oksidacija LDL-holesterola, smanjena sekrecija holesterola putem žuči, smanjena esterifikacija. Smanjena aktivnost lipoproteinske lipaze u hipotireozu može da bude odgovorna za hipertrigliceridemiju koja se viđa u nekim studijama.

Rezultati opservacionih studija koje su pratile nivo serumskih lipida kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom su nekonzistentni. Jedna velika epidemiološka studija je pokazala pozitivnu povezanost serumskog TSH i dislipidemije i tako pokazala da subklinička hipotireoza predstavlja intermedijarno stanje između eutireoze i klinički izražene hipotireoze kada je u pitanju lipidni profil (1). Canaris i saradnici su 2000. god među 25.862 učesnika Zdravstvenog sajma u Kolorado studiji, našli da osobe sa smanjenom funkcijom tireoideje u smislu subkliničke hipotireoze, imaju značajno više vrednosti ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida (1). Walsh i saradnici su 2005. god u Busselton studiji, u uzorku od 2108 australijanskih učesnika utvrdili da je TSH u pozitivnoj korelaciji sa ukupnim holesterolom, trigliceridima, LDL-

holesterolom, mada ova veza nije potvrđena nakon prilagođavanja za starost i pol (107). Kada je posmatran uzorak od 1432 australijskih žena (Bell i sar. 2007 god), ukupni holesterol i trigliceridi su pokazivali pozitivnu korelaciju sa serumskim TSH, iako se ukupni holesterol, LDL-C, trigliceridi i HDL-C nije razlikovao po vrednostima između pacijenata sa subkličkom hipotireozom i eutiroidnih žena (140). Prospektivna EPIC-Norfolk studija je pokazala statistički značajno povećanje koncentracije ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida samo kod žena sa subkličkom hipotireozom (141). Lai i saradnici su 2011. god medju 1534 odraslih Kineza utvrdili da osobe sa subkličkom hipotireozom imaju više vrednosti triglicerida i niži HDL-C u odnosu na eutiroidne osobe (142).

Ima i studija koje pokazuju drugačije rezultate. Tako, su Hak i sar. u Rotterdam studiji pokazali da je ukupni holesterol niži kod žena sa subkličkom hipotireozom nego kod eutiroidnih žena (105). Slični rezultati su dobijeni i u Nagasaki studiji (106). Hueston i saradnici su 2004 god. obradili podatke 8586 odraslih ispitanika iz baze podataka *National Health and Nutrition Examination Survey III* i zaključili da subklička hipotireoza (definisana serumskim vrednostima TSH od 6.7 do 14.99 mIU/l) nije udružena sa poremećajem nivoa ukupnog holesterola, LDL-C, triglicerida ili HDL-C (143).

Različiti rezultati dobijeni navedenim opservacionim studijama mogu se objasniti mnogobrojnim razlozima kao što je različita starost posmatranih ispitanika, nacionalnost, pol, stepen i trajanje hipotireoze. Većina studija nije uzimala u obzir prisustvo insulinske rezistencije i pušenje kao faktore, koji mogu da utiču na odnos između tiroidnog statusa i lipidnog profila. Kod hipotiroidnih pacijenata koji imaju i insulinsku rezistenciju nivo LDL-C je viši. Ukupni holesterol i LDL-C je 25% viši kod osoba sa hipotireozom koji su i pušači (143).

U našoj studiji pacijentkinje sa subkličkom hipotireozom su imale značajno viši nivo ukupnog i LDL holesterola u odnosu na ispitanice iz kontrolne grupe, i nivoi ukupnog holesterola i LDL holesterola postepeno opadaju počev od nelečenih pacijentkinja sa subkličkom hipotireozom, preko pacijentkinja sa subkličkom hipotireozom koje su godinu dana uzimale supstitionu terapiju levotiroksinom, do kontrolne grupe. Nivo triglicerida je značajno viši kod bolesnica sa subkličkom hipotireozom pre terapije u odnosu na rezultate posle terapije, kao i u poređenju sa rezultatima kontrolne grupe. HDL je u grupi ispitanica sa subkličkom hipotireozom bio viši nego u kontrolnoj grupi nevezano za terapiju levotiroksinom. Pojedine studije

su pokazale da je HDL holesterol nizak ili normalan i različito se ponaša nakon uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom, ali meta analize ne pokazuju značajan porast HDL nakon terapije. U našoj studiji utvrđena je direktna korelacija TSH sa nivoom ukupnog i LDL holesterola dok, Lee i Wanjia u svojim istraživanjima nalaze direktnu korelaciju između TSH, ukupnog i LDL holesterola i triglicerida u eutiroidnih nepušača sa koronarnom bolesti (144, 145).

Više interventnih studija je ocenjivalo efekat terapije levotiroksinom na lipidni profil pacijenata sa subkličkom hipotireozom i dobijeni su različiti rezultati. Tzotzas i sar. su našli da se lipidni profil 24 pacijenta sa subkličkom hipotireozom ne razlikuje od eutiroidne kontrole i da terapija levotiroksinom ne dovodi do značajnih promena u nivou lipida (146). Kong i sar. su sprovedi randomiziranu studiju u kojoj je poređeno 40 pacijenata koji su uzimali levotiroksin sa onima koji su uzimali placebo, i posle 6 meseci terapije nije bilo razlike u vrednostima lipida. Međutim, smatra se da grupa sa hipotireozom nije bila adekvatno supstituisana, jer je prosečni TSH nakon terapije bio 3.4 mIU/l (35). Caraccio i sar. su pratili 49 pacijenata sa subkličkom hipotireozom koji su bazalno imali značajno više vrednosti ukupnog i LDL-holesterola u odnosu na kontrolu grupu od 33 ispitanika. Posle 6 meseci, pacijenti koji su primali adekvatnu dozu levotiroksina imali su značajno sniženje vrednosti ukupnog i LDL-holesterola u serumu, dok se vrednosti HDL-C i triglicerida nisu promenile (103). Ovi rezultati su saglasni sa našim rezultatima.

U duplo-slepoj studiji, Meier i sar. su pratili 66 žena sa subkličkom hipotireozom koje su primale levotiroksin ili placebo. Posle terapije, našli su sniženje totalnog i LDL-C u grupi koja je dobijala levotiroksin i sniženje je bilo izraženije kod žena koje su imale početne vrednosti LDL-C iznad 155 mg/dl ili serumski TSH veći od 12 mIU/l (39). U našoj studiji prosečna vrednost TSH pre terapije je bila 8.8 mIU/l. Većina studija pokazuje koristan efekat terapije levotiroksinom pri bazalnim vrednostima TSH iznad 10 mIU/l (138, 147).

Adrees i sar. su pratili nivo lipida kod 56 žena sa subkličkom hipotireozom pre i posle 18 meseci terapije levotiroksinom. Poredili su vrednosti lipida, sa vrednostima lipida 56 eutiroidnih žena uparenih prema starosti. Ukupni holesterol, trigliceridi i LDL-C su bili viši kod žena sa subkličkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu grupu, i vrednosti su se snizile nakon terapije levotiroksinom (148). Razvi i sar. su uključili 100 pacijenata sa subkličkom hipotireozom u randomiziranu, duplo-slepu studiju, gde su po slučajnom odabiru pacijenti dobijali levotiroksin i placebo 12 nedelja. Grupa

tretirana levotiroksinom je posle 12 nedelja imala značajno niže vrednosti ukupnog i LDL holesterola, dok nije bilo značajnog efekta na HDL-C, trigliceride, Apo S ili ApoA1 nivo (149).

Izgleda da supstitucionna terapija levotiroksinom pokazuje najbolji efekat kod pacijenata sa najizraženijim poremećajem funkcije tireoideje (nivo TSH veći od 10 mIU/l), kod osoba sa višim vrednostima holesterola, kod pušača i osoba sa pozitivnim TPO-At (150). Smatra se da su više vrednosti TSH (>10mIU/l) udružene sa aterogenim frakcijom LDL holesterola (male, guste LDL čestice) u poređenju sa nižim vrednostima TSH (<5mIU/l). Male guste LDL čestice su aterogene i dovode do povećanog kardiovaskularnog rizika (147, 151).

Iako smo planirali određivanje i Lp(a), iz tehničkih razloga je obrađen mali broj uzoraka, tako da te podatke nismo uzeli u statističku obradu. Nekoliko studija je pokazalo (152, 139) povišen nivo Lp(a) u subkliničkoj hipotireozii. Tiroidna autoimunost ima važnu ulogu u povećanju vrednosti Lp(a).

I hiperlipidemija i subklinička hipotireoza su česte u opštoj populaciji. Prema jednoj meta analizi subklinička hipotireoza se dva do tri puta češće viđa kod pacijenata sa povišenim vrednostima ukupnog holesterola nego kod osoba sa normalnim vrednostima lipida. Udruženje Američkih tiroidologa preporučilo je kontrolu funkcije štitaste žlezde svakih 5 godina kod svih osoba starijih od 35 godina. Svi pacijenti kod kojih se utvrdi hiperholesterolemija ili hipertrigliceridemija treba da budu isitani u smislu hipotireoze pre davanja specifične antilipemične terapije. Ukoliko se dijagnostikuje klinička ili subklinička hipotireoza, 3 do 4 meseca nakon uvođenja supstitucione terapije treba kontrolisati nivo lipida, i ako se ne popravi uvesti specifičnu terapiju antilipemicima (102).

Tiroidni hormoni imaju mnogostruke efekte na sintezu i metabolizam lipida. Za razliku od klinički izražene hipotireoze gde supstitucionna terapija levotiroksinom popravlja lipidne poremećaje, efekti terapije u subkliničkoj hipotireozii su manje jasni (102).

Poznato je da je u hipertireozii metabolizam lipida sasvim drugačije promenjen od onog u hipotireozii. Veliki broj studija potvrđuje da u hipertireozii postoji sniženje vrednosti ukupnog i LDL holesterola, mada ima i studija u kojima su dobijeni suprotni rezultati. I pored povećane aktivnosti HMG-CoA reduktaze, nivo ukupnog holesterola, LDL-C, Apo B i Lp(a) je snižen kod pacijenata sa izraženom i subkliničkom hipertireozom i to je posledica povećane ekspresije gena za LDL receptore, čime se i

ubrzava katabolizam LDL čestica. Hipertireoza se odlikuje povećanom oksidacijom LDL čestica što je povezano sa nivoom FT4. U hipertireozi se viđa i snižen nivo HDL-C usled povećane aktivnosti CETP, nivo triglicerida je nepromenjen (139). I pored povećanog katabolizma slobodnih masnih kiselina, izrazito povećana lipoliza dovodi do toga da je koncentracija slobodnih masnih kiselina u serumu jako povećana u hipertireozi. Koncentracija Lp(a) u serumu je jako niska i ne povećava se tokom tireosupresivne terapije.

U našoj studiji osobe sa subkliničkom hipertireozom se prema vrednostima ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida nisu razlikovale od kontrolne grupe ali je nivo HDL holesterola bio značajno viši u grupi pacijenkinja sa subkliničkom hipertireozom i utvrđena je statistički značajna indirektna korelacija nivoa HDL-holesterola i TSH u ovoj grupi ispitanica.

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 (153).

Poznato je da osobe sa klinički izraženom hipotireozom imaju povećanu sklonost aterosklerozi i kardiovaskularnim bolestima, ali je još uvek kontroverzno da li je to slučaj i sa subkliničkom hipotireozom. Istraživači veliku pažnju poklanjaju (154, 122) inflamaciji kao patogenetskom mehanizmu ateroskleroze. Dosadašnje studije su pokazale da je CRP povišen kod pacijenata sa aterosklerozom i da ima uticaj na prognozu bolesti. Anderson i saradnici (155, 154) su pokazali da je nivo CRP-a u serumu dvostruko povišen kod pacijenata koji imaju koronarnu bolest. Pasceri i saradnici (156, 154) ukazuju da bi nivo CRP-a mogao da bude terapijski cilj u aterosklerozi. Iako u potpunosti nije poznat tačan mehanizam koji bi objasnio vezu između CRP i ateroskleroze, mnoge studije ukazuju na hroničnu inflamaciju i povišen nivo oksidisanog LDL. Pokazano je da CRP ima važnu ulogu u stimulanju inflamatornih reakcija u aterosklerozi, povećanjem ekspresije adhezivnih molekula u endotelu krvnih sudova. Lekovi kao aspirin, statini, estrogini snižavaju nivo CRP-a.

Shanta i sar. (157) zaključuju da pacijenti sa metaboličkim sindromom koji imaju povišen CRP imaju povećani rizik za subkliničku hipotireozu. CRP je pokazatelj systemske inflamacije i predstavlja faktor rizika za kardiovaskularnu bolest. Tuzcu i sar. kao i Christ Crain i sar. su pokazali jasnu vezu između CRP-a i hipotiroidizma (113, 110). Christ Crain i sar. nalaze povišen nivo CRP-a u klinički izraženoj i subkliničkoj hipotireozi, ali veza između TSH i CRP-a u njihovom istraživanju iako postoji nije jaka,

i nema statistički značajne korelacije CRP-a sa tiroidnim hormonima i TSH. Slično tome, Kventy J i saradnici (108) u svom radu zaključuju da pacijenti sa subkliničkom hipotireozom imaju povišen nivo triglicerida i znake blage inflamacije (povišen CRP). To stanje blage inflamacije može da doprinese povećanom kardiovaskularnom riziku (108). Uzimajući u obzir vezu između vaskularne bolesti i povišenog CRP-a kod hipotiroidnih pacijenata, Nagasaki i saradnici su pokazali da hipotiroidni pacijenti sa povišenim CRP-om imaju povećanu krutost zajedničke karotidne arterije (158).

Nasuprot tome Pearce i sar. su pokazali da pacijentkinje sa Hashimoto tiroiditisom, kratkotrajnim hipotiroidizmom i postporođajnim tiroiditisom imaju sličan nivo CRP-a kao i eutiroidne kontrole. Hueston i sar. su pokazali da nema razlike u nivou CRP-a između pacijenata sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidnih osoba (159). Lee WY i sar. zaključuju da netradicionalni faktori rizika za aterosklerozu, kao što je CRP i Lp(a), nisu značajno poremećeni u tiroidnoj disfunkciji (155).

Kada je u pitanju efekat supstitucione terapije levotiroksinom na nivo CRP-a, rezultati se ponovo dosta razlikuju, Christ Crain ne nalazi promenu CRP-a nakon terapije, dok Nagasaki u svojoj studiji nalazi sniženje nivoa CRP-a nakon primene terapije levotiroksinom što dovodi do popravljavanja promena na krvnim sudovima (158). U našoj studiji ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imaju statistički značajno viši CRP u odnosu na kontrolnu grupu i nakon 12-mesečne supstitucione terapije levotiroksinom dolazi do značajnog sniženja vrednosti CRP-a. Nedostatak našeg istraživanja je što nismo uzeli u obzir pušenje i menopauzu. Većina studija je pokazala povišene vrednosti CRP-a kod pušača, drugo nismo uzimali u obzir da li su žene sa subkliničkom hipotireozom u menopauzi ili na hormonskoj supstitucionoj terapiji. Postoje istraživanja (Walsh i sar.) koja pokazuju porast vrednosti CRP-a tokom hormonske supstitucione terapije estrogenima (107), mada Christ Crain u svojoj studiji ne nalazi povezanost CRP-a sa pušenjem, menopazom i supstitucijom estrogenima. Christ Crain i saradnici, su u svojoj studiji ispitivali da li autoimuni poremećaj kao inflamatorno stanje, utiče na nivo CRP-a, i nisu našli statistički značajnu razliku u vrednosti CRP-a, između ispitanika koji su mali hipotireozu uzrokovanu autoimunim tiroiditisom i onih ispitanika kod kojih je hipotireoza nastala kao posledica lečenja radioaktivnim J ili tiroidektomijom.

I druge studije su pokazale da je subklinička hipotireoza povezana sa povišenim vrednostima CRP-a i da je udružena sa inflamacijom. Dardano i saradnici smatraju da rekombinantni humani TSH dovodi do endotelne disfunkcije i inflamacije snižavanjem

nivoa azot monoksida (NO) u endotelu. Smtara se da dejodinaza tip 3 koja pretvara inaktivni T3 u aktivni oblik verovatno povećava nivo CRP-a (160). Masaki M i sar. su u svom radu našli da je CRP negativno korelisan sa E kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom, što ukazuje da je povišen CRP udružen sa dijastolnom disfunkcijom i povećanom arterijskom krutosti u subkliničkoj hipotireozi (161).

Dobro je poznato da endotelna disfunkcija pokreće ateroskleroze i udružena je sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. Hronična inflamacija takođe povećava kardiovaskularni rizik. Pošto i akutna i hronična inflamacija remete endotel-zavisnu vazodilataciju, endotelna disfunkcija može da bude mehanizam kojim blaga inflamacija može da utiče na ateroskleroze i kardiovaskularni događaj. Pacijenti sa subkliničkom hipotireozom često imaju endotelnu disfunkciju, blagu inflamaciju i povećanu prevalencu ateroskleroze i kardiovaskularnog događaja. Pacijenti sa subkliničkom hipotireozom imaju blago povišen CRP i IL-6 (99).

U našoj studiji pacijentkinje sa subkliničkom hipotireozom se po vrednostima CRP-a nisu razlikovale od kontrolne grupe.

5.2. Insulinska rezistencija u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji

Tiroidni hormoni utiču na metabolizam glukoze i na različitim organima ispoljavaju agonističko i antagonističko dejstvo insulinu. Smanjena podnošljivost glukoze se može javiti i u hipotireozi i hipertireozi. Tiroidni hormoni su neophodni za intracelularnu homeostazu i regulaciju što se ostvaruje direktnim delovanjem tiroidnih hormona na periferne ciljne organe, ali i indirektno preko centralnog nervnog sistema (162).

Ukratko, tiroidni hormoni ostvaruju svoje dejstvo direktnim efektima u jetri posredstvom povećane transkripcije gena, povećanjem simpatičke aktivnosti u jetri pod dejstvom hipotalamusa, povećanjem koncentracije GLUT2 glukoznih transportera u plazma membrani hepatocita, što povećava intracelularni ulazak glukoze uz povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina (129).

The Health ABC studija je pokazala direktnu korelaciju (subkliničke i izražene) hipotireoze sa povišenim vrednostima glukoze našte (163) Manje studije (164, 165) to potvrđuju i pokazuju povišenu vrednosti glukoze ali i povišen insulinski odgovor u testu operećenja glukozom kod pacijenata sa subkliničkom i izraženom hipotireozom. U našoj studiji nije nađena značajna razlika u vrednostima glikemije između pacijentkinja

sa subkliničkom hipotireozom i kontrolne grupe. Takođe nije bilo ni statistički značajne razlike u vrednostima glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}). Nismo našli ni korelaciju između HbA_{1c} i TSH. Jedna studija (166) je pokazala pozitivnu korelaciju između HbA_{1c} i TSH u subkliničkoj hipotireozu i značajno sniženje HbA_{1c} i insulina nakon 6 meseci od uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom, ali su u njihovu studiju bili uključeni pacijenti koji su uz subkliničku hipotireozu imali i dijabetes ili predijabetes. I kada smo pratili grupu ispitanica sa subkliničkom hipertireozom nismo našli statistički značajnu razliku u vrednostima glikemije, HbA_{1c} u poređenju sa kontrolom, kao ni korelaciju TSH i glikemije i HbA_{1c} u celoj ispitivanoj grupi.

Nivo glukoze u krvi određen je ravnotežom unosa glukoze i glukoneogeneze, kao i raspodelom i metabolizmom u ciljnim tkivima (167). Izražena subklinička hipotireoza je udružena sa smanjenim transportom glukoze u miocite (168). To je određeno glukoznim transporterima (GLUT) na ćelijskoj membrani koji regulišu intracelularno preuzimanje glukoze. Bazalna ekspresija GLUT je stimulirana tiroidnim hormonima. U hipertiroidizmu GLUT1, GLUT3 i GLUT4 su povećani, GLUT 5 postaje dominantan transporter u skeletnim mišićima nakon prelaska hipotiroidnih pacijenata u eutiroidno stanje (169). U subkliničkoj i klinički izraženoj hipertireozu povećana je glukoneogeneza i smanjena sinteza glikogena u poređenju sa eutiroidozom (165). Hipotireoza je udružena sa insulinskom rezistencijom u mišićima i masnom tkivu. Nekoliko studija je potvrdilo više vrednosti insulina u hipotiroidizmu i niži klirens insulina (170). Zajedno sa promenom prometa glukoze, ovo utiče na povećanje insulinske rezistencije pri višim vrednostima TSH.

Insulinska rezistencija uz lošu glikoregulaciju i dislipidemiju predstavlja deo metaboličkog sindroma i smatra se kardiovaskularnim faktorom rizika. Tiroidna disfunkcija i metabolički sindrom su dve najčešće endokrine bolesti koje su često udružene (162). Kao što je poznato dislipidemija u tiroidnoj disfunkciji je uobičajena, i tiroidna disfunkcija je povezana sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. Mehanizam kojim tiroidni hormoni utiču na homeostazu glukoze i insulina su kompleksni, uprkos mnogobrojnim istraživanjima veza između tiroidne funkcije, insulinske rezistencije, funkcije beta-ćelije nije razjašnjena. (171)

Uloga tiroidnih hormona u patogenezi insulinske rezistencije je kontroverzna. Postoji veći broj markera za određivanje insulinske rezistencije a jedan od najčešće korišćenih je homeostatski model za ispitivanje insulinske rezistencije (HOMA IR). Insulinska rezistencija je procenjivana pomoću homeostatskog modela HOMA koji

procenjuje funkciju beta-ćelije i insulinske rezistencije na osnovu vrednosti bazalne glukoze i insulina ili C-peptida. Odnos između glukoze i insulina u bazalnim uslovima pokazuje ravnotežu između hepatičke produkcije glukoze i insulinske sekrecije (113). Tuzcu u svojoj studiji nalazi vezu između tiroidnih hormona i nivoa insulina u patogenezi insulinske rezistencije (113).

Veliki broj studija (172, 173, 174, 134, 128) na animalnim modelima pokazuje da su u hipotireozi periferna tkiva-masno i mišićno tkivo slabije osetljivi na insulin. Rochon i sar. su merili insulinsku senzitivnost kod hipotiroidnih osoba metodom euglikemijsko–hiperinsulinemijskog klampa i zaključili postojanje insulinske rezistencije koja se popravljala terapijom (135). Do sličnih rezultata je došla i Stanicki u svojoj studiji kao i Dimitriadis i Goswami (170, 175, 176). Handisurya i sar. potvrđuju da je u hipotireozi smanjena sekrecija insulina stimulisana glukozom (177). Kada je u pitanju subklinička hipotireoza, prisustvo insulinske rezistencije potvrđeno je u studijama koje su sproveli Handisurya, Brenta, Dessein (177, 178, 179). Maratou (167) sa saradnicima nalazi prisustvo insulinske rezistencije i u subkliničkoj hipotireozi, koja je veoma slična stepenu insulinske rezistencije koju je našao u klinički izraženoj hipotireozi. Tuzcu i sar. su utvrdili da je subklinička hipotireoza povezana sa hiperinsulinemijom našte. Tuzcu nalazi značajnu pozitivnu korelaciju između TSH i insulina, kao i između TSH i HOMA IR, kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom pre primene terapije levotiroksinom (113).

Singh BM i saradnici u svojoj studiji nalaze statistički značajnu pozitivnu korelaciju između TSH i insulina, kao i TSH i HOMA-IR u grupi žena sa klinički izraženom i subkliničkom hipotireozom. Oni nalaze i korelaciju TSH i HOMA-IR sa ukupnim holesterolom i trigliceridima, kod ispitanica sa izraženom hipotireozom, dok je insulin u pozitivnoj korelaciji sa ukupnim holesterolom i zato smatraju da bi bilo značajno kod svih pacijentkinja sa hipotireozom raditi skrining na metabolički sindrom (180).

U našoj studiji ispitanice sa subkliničkom hipotireozom su imale statistički značajno više vrednosti insulina i HOMA-IR u odnosu na kontrolnu grupu i nađena je statistički značajna direktna korelacija između insulina i TSH, kao i HOMA-IR i TSH, što ukazuje na prisustvo insulinske rezistencije kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom. Rezultati koje smo dobili su saglasni sa rezultatima koje su dobili gore navedeni autori.

Međutim, ima i studija koje pokazuju drugačije rezultate, Owecki ne nalazi vezu između subkliničke hipotireoze i insulinske senzitivnosti, već nalazi korelaciju između vrednosti insulina i FT4 (136). Chen i sar. nalaze indirektnu ali slabu korelaciju TSH sa HOMA-IR, osobe sa vrednostima TSH < 10 mIU/l ne pokazuju razlike u vrednostima glikemije, HOMA-IR i insulina u odnosu na kontrolu, dok osobe sa TSH >10 mIU/l imaju niže vrednosti insulina i HOMA-IR. Ovakve rezultate koji se razlikuju od rezultata većine drugih autora, objašnjavaju nedovoljno dugim trajanjem hipotiroidizma ili oštećenom osetljivošću beta ćelije za sekreciju insulina (171).

Garduno-Garcia JJ i saradnici (181) nisu našli razliku između pojedinih komponenti metaboličkog sindroma i insulinske rezistencije, između osoba sa subkliničkom hipotireozom i eutiroidnih. Oni zaključuju da subklinička hipotireoza nije povezana sa povećanim rizikom za metabolički sindrom, ali snižena tiroidna funkcija dovodi do povećanja nivoa holesterola, glukoze, insulina i HOMA IR. Serumski TSH pokazuje pozitivnu korelaciju sa lipidima i insulinskom rezistencijom. FT4 pokazuje sličnu ali negativnu korelaciju. FT4 je u korelaciji i sa insulinom naše. Veza između markera insulinske rezistencije i lipida, sa vrednostima FT4 i TSH postoji, čak i kada se prate samo eutiroidne osobe. Koncentracija tiroidnih hormona ima uticaj na insulinsku aktivnost i metabolizam lipoproteina i u eutiroidnom stanju (181).

Veza između insulinske rezistencije i povišenih vrednosti TSH ima kliničku primenu, jer smanjena insulinska senzitivnost, uz male promene TSH koje dovode do značajnih promena lipida predstavlja faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Samo nekoliko studija je proučavalo efekat terapije hipotireoidizma na metabolizam glukoze, dobijeni rezultati su prilično kontroverzni. Neki autori (174, 177) nalaze značajno popravljjanje insulinske senzitivnosti nakon uvođenja supstitucione terapije. Suprotno tome Brenta i saradnici (178) ne nalaze značajnu razliku u insulinskoj senzitivnosti i lipidnom profilu pre i posle terapije levotiroksinom u subkliničkoj hipotireozii. Nada AM i sar. ne nalaze razliku u insulinskoj rezistenciji između eutiroidnih i hipotiroidnih osoba, takođe ni nakon primene terapije kod hipotiroidnih osoba se ne menja insulinska rezistencija. Zabeležen je porast insulinemije nakon terapije ali to ne utiče na insulinsku rezistenciju (182).

U našoj studiji nakon primene terapije levotiroksinom tokom godinu dana, dolazi do značajnog sniženja nivoa insulina i vrednosti HOMA-IR, ali su one ipak veće u odnosu na kontrolnu grupu.

Većina studija je prilikom ispitivanja veze između tiroidne funkcije i kardiovaskularnih faktora rizika pratila vrednosti TSH. FT4 je razmatran samo u cilju definisanja normalnosti. Ross i sar. (183) su pokazali značajnu povezanost između nivoa FT4 i komponenti metaboličkog sindroma kod eutiroidnih osoba. Ovo ukazuje da treba uzeti u razmatranje i TSH i FT4 kada se traži veza između metaboličkog sindroma i tiroidne funkcije.

Prvi podaci o povezanosti T4 i T3 i metabolizmu glukoze, pojavili su se pre 100 god. kada je zabeležen poremećaj metabolizma glukoze u suvišku tiroidnih hormona. Nakon toga mnogi radovi su pokazali da je hipertireoza udružena sa insulinskom rezistencijom. U skorije vreme je pokazano da je i hipotireoza udružena sa smanjenom insulinskom osetljivošću. Objašnjenje ovog paradoksa može da bude u različitom delovanju tiroidnih hormona u jetri i perifernim tkivima (178).

Tiroidni hormoni imaju antagonističko dejstvo insulinu, i u jetri dovode do povećanog stvaranja glukoze, stimulisanjem glukoneogeneze i glikogenolize. U perifernim tkivima tiroidni hormoni pokazuju dejstvo slično insulinu, povećavaju ekspresiju gena za glukozne transportere i povećavaju glikogenolizu (128).

Tireotoksikoza je stanje koje se karakteriše povećanom endogenom produkcijom glukoze u jetri i smanjenom hepatskom insulinskom osetljivošću. Iako se intolerancija glukoze u hipertireozu lako može objasniti hepatskom insulinskom rezistencijom, bez uključivanja perifernih tkiva, smanjeno periferno preuzimanje glukoze stimulirano insulinom je takođe opisano u nekim studijama (184).

U klinički izraženoj hipertireozu često se nalaze smanjena podnošljivost glukoze i insulinska rezistencija, dok su podaci o subkliničkoj hipertireozu i insulinskoj rezistenciji kontroverzni. Insulinska senzitivnost kod pacijenata sa jatrogenom subkliničkom hipertireozom može biti snižena ili nepromenjena (165).

Chen G i sar. su pratili vezu između kardiovaskularnog rizika, insulinske rezistencije i tiroidne disfunkcije u She etničkoj manjini u Kini i među 5080 učesnika, regrutovani su ispitanici sa hipertireozom. Prevalenca smanjene tolerancije glukoze (55,7%) bila je najveća u grupi hipertireoidnih ispitanika. Kod nedijabetičara, ispitanici sa vrednostima TSH $<0,3$ mIU/l, pokazali su više vrednosti glikemije i insulinemije, našte i nakon opterećenja i veće vrednosti HOMA-IR. Dobro je poznato da tiroidni hormoni dovode do povećanja glukoneogeneze, glikogenolize, povećane intestinalne apsorpcije glukoze (171). Chen Gang je našao da je nivo insulina povećan u grupi pacijenata sa hipertireozom i to objašnjava povećanom sekrecijom insulina koja je

stimulisana glukozom. Drugi razlog je insulinska rezistencija koja je česta u hipertiroidizmu, naročito insulinska rezistencija na nivou jetre, mada je opisana i insulinska rezistencija perifernih tkiva (masnog tkiva i skeletnih mišića) u hipertiroidizmu. U hipertiroidizmu, pankreasne beta ćelije, sekretuju više insulina, kako bi kompenzovale povećanu potrebu za insulinom, u stanju povišenog nivoa glukoze i prisustva insulinske rezistencije, što povećava sekretornu funkciju beta-ćelije. Chen Gang i sar. nisu pratili vrednosti FT4 i FT3, pa se ne može pratiti razlika u HOMA IR, između klinički izražene i subkliničke hipertireoze (171).

Chu CH i sar. nalaze da je HOMA IR povišen u hipertireozu i nakon uvođenja u eutireozu se snižava, nađena je i pozitivna korelacija T3 i FT4 sa HOMA IR i insulinemijom (185).

Maratou i saradnici su kod pacijenata sa klinički izraženom hipertireozom i subkliničkom hipertireozom ispitivali insulinsku senzitivnost in vivo i na in vitro (transport glukoze u izolovanim monocitima) modelima (168). Rezultati koje su dobili u potpunosti se slažu sa rezultatima koje je dobio Yavus (186), pacijenti sa subkliničkom hipertireozom imaju značajno sniženu insulinsku senzitivnost, dok Heemstra KA (187) dolazi do drugačijih rezultata. Heterogena priroda ovog oboljenja može da objasni ovu kontroverzu. Endogena subklinička hipertireoza ima veći uticaj na metabolizam glukoze zbog njenog hroniciteta i viših vrednosti T3 za razliku od egzogene nastale usled prevelike doze levotiroksina.

U našoj studiji utvrdili smo značajno više vrednosti insulinemije i HOMA-IR kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu, dok nije bilo razlike u vrednostima glikemije. Našli smo i statistički značajnu indirektnu povezanost TSH sa insulinemijom i HOMA IR.

Obzirom da HOMA uključuje vrednosti glikemije i insulina našte, ona opisuje uglavnom hepatičku insulinsku rezistenciju. Iako je tehnika euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa (Clamp IR) standardna metoda za merenje insulinske senzitivnosti, ima ograničenu primenu u kliničkoj praksi, obzirom na njenu invazivnost i cenu.

Tiroidni hormoni imaju veliki uticaj na metabolizam glukoze. Opisano je direktno dejstvo tiroidnih hormona na gene ciljnih organa kao i indirektna uključenost hipotalamičkih puteva koji regulišu metabolizam glukoze preko simpatičkog nervnog sistema. Tiroidni hormoni mogu da imaju insulinu agonističko dejstvo kao što je pokazano u mišićnom tkivu ili antagonističko, što je slučaj na nivou jetre. U hipertireozu

poremećaj ove ravnoteže dovodi do intolerancije glukoze uglavnom zbog insulinske rezistencije na nivou jetre. U hipotiroidizmu insulinska rezistencija je uglavnom prisutna u perifernim tkivima. Smatra se da postoji poremećaj oksidativnog metabolizma u mitohondrijama, usled smanjenog protoka krvi kroz mišićno i masno tkivo u uslovima hipotiroidizma (128).

Iwen zaključuje da postoji bliska veza između tiroidnih hormona i svih komponenti metaboličkog sindroma i na animalnim modelima i kod ljudi. Iako su mnogi mehanizmi još uvek nejasni, potpuno je jasno da i hipotireoza kao i hipertireoza podstiču insulinsku rezistenciju, patofiziološku ocenu metaboličkog sindroma. Podaci dobijeni na animalnim modelima razjašnjavaju složenu interakciju između tiroidnih hormona i produkcije glukoze, perifernog preuzimanja glukoze, lipolize i lipogeneze, što dovodi do promene energetske homeostaze na više nivoa. Ovi efekti (zavisno od prirode aktivacije tiroidnih hormona) nisu linearno promenjeni prilikom razvoja klinički izražene hipo ili hipertireoze od subkliničkog poremećaja već se mogu promeniti zavisno od lokalne koncentracije tiroidnih hormona (162)

5.3. Ehokardiografski parametri u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji

Kardiovaskularni sistem je veoma osetljiv na dejstvo tiroidnih hormona, reaguje na minimalne promene nivoa tiroidnih hormona, što se može videti i u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji, gde je zabeležen poremećaj nekoliko parametara. Ove promene su posledica delovanja tiroidnih hormona na molekularnom nivou na srcu i krvnim sudovima. Glavni mehanizam delovanja je direktno dejstvo na transkripciju specifičnih i nespecifičnih kardijalnih gena i drugo dejstvo je negenomsko, dejstvo na plazma membrane, mitohondrije i sarkoplazmatski retikulum(188). Tiroidni hormoni dovode do povećanja minutnog volumena usled promene udarnog volumena i srčane frekvence.

Potencijalni mehanizmi koji dovode do povećanog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom, uključuju povišen nivo holesterola, inflamatornih markera, povišen nivo homocisteina, povećan oksidativni stres, insulinsku rezistenciju, povećan sistemski vaskularni otpor, endotelnu disfunkciju i sklonost trombozi i hiperkoagulabilnosti (189).

Ehokardiografija kao neinvazivna metoda ima veoma važnu ulogu u otkrivanju srčane patologije, i u praćenju efekata terapije (190). U ovoj studiji pratili smo srčanu funkciju ispitanica sa subkliničkom hipotireozom koristeći klasičnu dvodimenzionalnu

(2D) ehokardiografiju i metodu pulsno tkivnog doplera. Pulsni tkivni Doppler je nova neinvazivna ehokardiografska metoda, kojom se kvantitativno analiziraju miokardne brzine tokom sistole i dijastole, i precizno određuje trajanje pojedinih fizioloških faza sistole i dijastole, i na nju minimalno utiču promene srčane frekvence i afterloada. Njime se meri brzina kretanja samog miokardnog tkiva, za razliku od klasičnog pulsno Dopplera, kojim se meri brzina kojom krv protiče kroz pojedina srčana ušća. Ovom metodom se rano otkriva dijastolna disfunkcija leve komore (92). Metoda pulsno tkivnog Dopplera predstavlja pomoć konvencionalnoj 2D ehokardiografiji, jer sa većom specifičnošću i senzitivnošću otkriva dijastolnu disfunkciju i korisna je za određivanje stepena disfunkcije leve srčane komore u odnosu na stepen poremećaja hormona (93).

Klasičnom ehokardiografijom, u našoj studiji nismo utvrdili značajnu razliku u dimenzijama leve komore na kraju dijastole i na kraju sistole, kao i u dimenzijama leve pretkomore, između ispitanica sa subkliničkom hipotireozom i kontrolne grupe. Ali debljina interventrikularnog septuma je bila veća kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom pre započinjanja terapije, nego u kontrolnoj grupi, ili ispitanica nakon jednogodišnjeg lečenja. Relativna debljina zida leve komore se postepeno smanjuje od pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom, preko lečenih do kontrolne grupe.

Monzani i sar. su pokazali značajno više vrednosti mase leve komore i debljine zida leve komore kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom u poređenju sa kontrolom, takođe i terapija levotiroksinom dovodi do smanjenja debljine zida leve komore i mase leve komore, dok studija koju je sproveo Yazici (10) nije to potvrdila. Iqbal i sar. (191) u svojoj epidemiološkoj studiji (Tromso studija) koja je obuhvatila 2035 ispitanika nisu našli statistički značajnu povezanost između nivoa serumskog TSH i indeksa mase leve komore nakon prilagođavanja prema godinama, BMI, sistolnom krvnom pritisku, slične rezultate je dobio i Dorr (196). Koristeći i tehniku Pulsno tkivnog Dopplera, kod 66 ispitanika sa subkliničkom hipotireozom Iqbal nije našao značajnu razliku u sistolnoj i dijastolnoj funkciji u poređenju sa eutiroidnom kontrolom. To se može objasniti time što je prosečan TSH bio 5,4 mIU/l, što je ipak dosta niže nego u većini drugih studija i ispitanici su regrutovani iz epidemiološke studije i nisu se javljali zbog tegoba (191). U našoj studiji prosečan TSH u grupi ispitanica sa subkliničkom hipotireozom je bio 8,8 mIU/l.

Naši rezultati pokazuju da je kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom povećan indeks mase leve komore u poređenju sa kontrolom grupom, što potvrđuju i istraživanja nekih drugih autora (89, 193, 194). 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. Hipotiroidizam može da dovede do srčanog remodelovanja na 3 načina. Prvo, snižavanjem aktivnosti nekih enzima u vezi sa intracelularnim kalcijumom, čime se menja ekspresija kontraktilnih proteina (68, 195, 196). Drugo hronična inflamacija (197) i tkivne promene (oštećenje kolagena, dehidratacija, raspored miokardnih vlakana ili kapilara) u uslovima SHT može da bude odgovorna za srčanu disfunkciju (84, 198). Pretpostavlja se da je blaga hipotireoza udružena sa početnim simptomima kardiovaskularnog hipotiroidizma (199). Uz to povećan sistemski vaskularni otpor (200, 91), aktivacija simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotensin-aldosteron sistema, mogu takođe da imaju značajnu ulogu u hemodinamskim i strukturnim promenama leve komore.

Za razliku od Iqbala, Biondi i sar. su u svom istraživanju, kod 26 osoba sa subkliničkom hipotireozom našli znake dijastolne disfunkcije sa produženim vremenom izovolumetrijske relaksacije, povećanim mitralnim talasom A dobijenim Doplerom i smanjenim odnosom brzina ranog i kasnog dijastolnog mitralnog protoka. Slične rezultate je saopštio Monzani (89), koji je ispitivanjem obuhvatio 20 ispitanika sa subkliničkom hipotireozom i Franzoni (201) koji je uključio u studiju 42 ispitanika. Ove tri studije su pokazale da su poremećaji dijastolne funkcije reverzibilni i da se popravljaju nakon uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom.

U našoj studiji transmitralni odnos E/A se postepeno povećava od pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom pre započinjanja terapije levotiroksinom, preko lečenih pacijentkinja, do zdravih ispitanica u kontrolnoj grupi. Odnos E/e' je veći kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom pre započetog lečenja u odnosu na kontrolnu grupu ili bolesnice nakon jednogodišnje supstitucije levotiroksinom.

Mi smo u našoj studiji takođe utvrdili popravljjanje dijastolne funkcije nakon uvođenja terapije levotiroksinom u trajanju od 12 meseci. Monzani je pratio ispitanike nakon 6 i 12 meseci terapije levotiroksinom. Zaključio da nakon 12 meseci dolazi do potpunog oporavka i sistolne i dijastolne funkcije leve komore u subkliničkoj hipotireozoi, i da je duži vremenski period potreban za popravljjanje dijastolne funkcije nego sistolne (89). S druge strane istraživanja koja su ranijih godina sproveli Owen, Tseng i Arem ne potvrđuju ove rezultate (97, 202, 203).

Franzoni je korišćenjem tehnike pulsno-doplera kod ispitanika sa subkliničkom hipotireozom našao niži E talas, viši A talas i time niži odnos E/A (201). Slična studija

koju je sproveo Vitale nije pokazala promenu E i A talasa, ali je pokazala produženo vreme prekontrakcije, produžen odnos vremena prekontrakcije i miokardne kontrakcije i produženo izovolumetrijsko vreme relaksacije, što ukazuje na poremećaj miokardne funkcije. U celoj grupi ispitanika (20 pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom i 20 zdravih ispitanica) Vitale i sar. su utvrdili da je izovolumetrijsko vreme relaksacije, vreme prekontrakcije i relaksaciono vreme u negativnoj korelaciji sa FT4 dok su u pozitivnoj korelaciji sa TSH (88). U našoj studiji našli smo direktnu povezanost TSH sa mitralnim odnosom E/e` i Tei indeksom leve komore, kao i indirektnu korelacija sa transmitralnim E/A odnosom.

Uticao subkliničke hipotireoze na sistolnu funkciju leve komore je još kontroverzniji. Ripoli i saradnici su koristili magnetnu rezonancu za procenu funkcije leve komore i našli su statistički značajno smanjenje ejeckione frakcije u grupi pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (91). U našoj studiji ejeckiona frakcija leve komore je niža kod bolesnica sa subkliničkom hipotireozom pre uvođenja supstitucione terapije u odnosu na kontrolnu grupu ili period nakon lečenja. I u našoj studiji razlika u ejeckionoj frakciji od samo 2% je dovoljna da ukaže na statistički značajnu razliku između pacijenata sa subkliničkom hipotireozom i kontrolne grupe kao i između pacijenata sa subkliničkom hipotireozom pre i nakon 12 mesečne supstitucione terapije. I starije studije pokazuju smanjenje ejeckione frakcije u subkliničkoj hipotireozu. Foldes i saradnici (204) našli su nižu ejeckionu frakciju leve komore kod ispitanika sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu grupu, i u odmoru i prilikom fizičkog opterećenja, dok su Bell i saradnici pokazali sniženje ejeckione frakcije samo tokom maksimalne fizičke aktivnosti (140). Ove razlike u dobijenim rezultatima mogu biti posledica različitog izbora ispitanika, po polu, starosti ili korišćenjem različitih dijagnostičkih kriterijuma kao i nemogućnošću tačne procene trajanja subkliničke hipotireoze.

Ripoli i sar. pokazuju da pacijenti sa subkliničkom hipotireozom imaju snižen end dijasolni volumen, udarni volumen i srčani indeks u poređenju sa kontrolom (91). Metodom tkivnog Dopplera, Zoncu i sar. su pokazali postojanje oštećene sistolne funkcije leve komore kod ispitanika sa subkliničkom hipotireozom (205). Monzani nalazi da je globalna srčana funkcija procenjena Tei indexom, takođe poremećena u subkliničkoj hipotireozu i popravljaju se nakon uvođenja supstitucije levotiroksinom. Zoncu i sar. su u svom radu, po prvi put, utvrdili poremećaj sistolne i dijasolne funkcije kod osoba sa autoimunim tireoiditisom i vrednostima TSH u normalnom opsegu (205).

Ove rezultate su potvrdili i Marioti i saradnici. Zaključuju, da su pacijenti sa autoimunim tireoiditisom, blago hipotireoidni i da se nakon uvođenja supstitucione terapije, posle 12 meseci, popravljaju parametri praćeni tkivnim Dopplerom, dolazi do skraćenja vremena izovolumetrijske relaksacije, što pokazuje popravljavanje dijastolne funkcije (206).

Liu i sar. su u svom radu pokazali da se funkcionalnim kardiološkim merenjima dobijaju realniji podaci o dejstvu tiroidnih hormona na miokard, nego što je to serumska vrednost tiroidnih hormona. Na animalnom modelu je pokazano da su tiroidni hormoni regulatori vaskularnog remodelovanja. Liu smatra da bez obzira na vrednost TSH, ukoliko osoba sa subkliničkom hipotireozom ima bradikardiju, povećanu dimenziju leve komore tokom sistole, smanjenu ejakcionu frakciju, bez drugih pokazatelja bolesti miokarda, treba započeti terapiju levotiroksinom (207).

Za razliku od njih Rodondi i sar. su pratili ispitanike sa subkliničkom hipotireozom regrutovane iz Cardiovascular Health Study (CHS) i podelili ih 2 grupe prema vrednostima TSH, podgrupu sa TSH 4,5 do 9,9 mU/l koju je činilo 428 ispitanika i podgrupu sa vrednostima TSH 10 do 19,9 mU/l koju je činilo 46 ispitanika. Samo u drugoj podgrupi koja je imala vrednost TSH veću od 10 mU/l nađena je veća brzina E talasa, što je ehokardiografski pokazatelj dijastolne funkcije i bila je udružena sa pojavom srćane slabosti. Tokom 5-godišnjeg praćenja zabeleđeno je povećanje mase leve komore samo u ovoj podgrupi. Glavno ogranićenje ove studije je starosna dob ispitanika, jer su uglavnom praćeni ispitanici stariji od 70 god, ali Rodondi, ipak zaključuje da u ovoj starosnoj grupi korist od uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom, imaju samo osobe sa vrednostima TSH većim od 10 mIU/l, jer je kod njih veći rizik od pojave srćane slabosti, dok kod onih sa nižim vrednostima TSH postoji potencijalni rizik od predoziranja levotiroksinom i nastanka jatrogene subkliničke hipertireoze koja takođe može imati negativan uticaj na srćanu funkciju (208).

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. Svi kardiovaskularni poremećaji viđeni u subkliničkoj hipotireozu su slični onima koji postoje u klinički izraženoj hipotireozu, što samo potvrđuje da postoji kontinuitet u razvoju srćanih promena koje se javljaju u blagom obliku bolesti i napreduju sa napredovanjem hipofunkcije tireoideje (3).

Galderisi i sar. zaključuju da je standardna dvodimenzionalna ehokardiografija uspešna dijagnostička metoda za utvrđivanje globalne disfunkcije leve komore u hipotireozu, dok je pulsni tkivni Doppler koristan za određivanje težine miokardne disfunkcije leve komore u vezi sa stepenom poremećaja hormona (93).

Subklinička hipertireoza je relativno čest poremećaj sa značajnim kardiovaskularnim posledicama kao što su dijastolna disfunkcija, hipertrofija leve komore i povećan rizik od supraventrikularnih aritmija (209, 210). Atrijalna fibrilacija, koja je vrlo česta u subkliničkoj hipertireozu je nezavisan faktor rizika koji dovodi do moždanog udara, pogoršanja ishemijske bolesti srca, srčane slabosti i smrti. Donatelli M i saradnici u svom radu navode da je 48% pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom imalo atrijalnu fibrilaciju. U studiju su bile uključene žene, hospitalizovane na odeljenju kardiologije, kojima je rutinski rađena kontrola hormona štitaste žlezde i dijagnostikovana subklinička hipertireoza, i u pitanju su bile znatno starije pacijentkinje od grupe koju smo mi pratili. Donatelli je zaključila da nije potreban značajan porast nivoa tiroidnih hormona da bi došlo do atrijalne fibrilacije, naročito kada su u pitanju starije osobe (211). U našoj grupi ispitanica sa subkliničkom hipertireozom nije bilo slučajeva atrijalne fibrilacije, što se može objasniti time što su u studiju bile uključene relativno mlađe žene (prosečne starosti 43 god) i bez kardiovaskularnih tegoba. Tiroidni hormoni dovode do poremećaja ritma, direktnim hronotropnim delovanjem i indirektno aktivacijom simpato-adrenergičkog sistema. Donatelli i sar. su utvrdili da je u grupi pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom kao i u grupi pacijentkinja sa izraženom hipertireozom, povećana srčana frekvencija, povećane su dimenzije leve pretkomore u odnosu na kontrolnu grupu i smanjen je volumen leve komore na kraju dijastole. Utvrdili su statistički značajnu korelaciju između mase leve komore i FT3, što ukazuje da je koncentrična hipertrofija leve komore uzročno povezana sa hipersekrecijom tiroidnih hormona. Ovi podaci zajedno pokazuju da postoji globalno oštećenje dijastolne srčane performanse (211). U našem istraživanju nije nađena razlika u srčanoj frekvenci, dijametru aorte i leve pretkomore između kontrolne grupe i grupe ispitanica sa subkliničkom hipertireozom.

Jedan od prediktora kardiovaskularnog mortaliteta je hipertrofija leve komore, i iz tog razloga nekoliko studija je pratilo povezanost subkliničke hipertireoze i hipertrofije leve komore. Kako bi procenili da li subklinička hipertireoza predstavlja nezavisan faktor koji vremenom dovodi do hipertrofije leve komore, Dorr i saradnici su u svojoj velikoj epidemiološkoj studiji, pratili 1112 ispitanika starijih od 45 god. (od

toga 107 osoba sa subkliničkom hipertireozom), tokom 5 godina i zaključili da tokom tog perioda nije došlo do porasta indeksa mase leve komore i hipertrofije leve komore kod ispitanika sa subkliničkom hipertireozom. Ali, nađena je statistički značajna povezanost između hipertrofije leve komore i klinički izražene hipertireoze (212). Još jedna velika epidemiološka studija (Tromso) koju je sproveo Iqbal i sar. nije pokazala povezanost nivoa TSH u serumu i indeksa mase leve komore u subkliničkoj tiroidnoj disfunkciji (191). Slične rezultate je dobio Rodondi u Cardiovascular Health Study kojom su tokom 5 god praćene osobe starije od 65 god (208).

Pored ovih studija koje ne pokazuju promene u dimenzijama leve komore, postoje i studije koje pokazuju drugačije rezultate. Biondi u svojoj studiji u kojoj je pratila 20 pacijenata sa endogenom i egzogenom subkliničkom hipertireozom pokazuje povećanje indeksa mase leve komore u poređenju sa kontrolnom grupom. Slični rezultati viđeni su i u studijama koje su se odnosile na endogenu subkliničku hipertireozu a koje su sproveli Sgarbi i Tamer (213, 214). I Shargorodsky, koji je pratio 26 ispitanika sa egzogenom subkliničkom hipertireozom, izazvanoj supresivnom terapijom levotiroksinom nakon tiroidektomije je dobio slične rezultate (121). U našem radu je pokazano statistički značajno povećanje mase leve komore kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom. Relativna debljina zida leve komore je takođe značajno veća kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu.

Povećanje mase leve komore posledica je zadebljanja zida bez promena dimenzije šupljina, » koncentrično remodelovanje » i smatra se da je više uslovljeno dužinom trajanja subkliničke hipertireoze, nego nivoom cirkulišućih hormona. Povećanje debljine interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore a samim tim i indeksa mase leve komore, je izraženije kod pacijenata koji imaju simptome i znake povećane aktivnosti adrenergičkog sistema (118).

Mehanizam odgovoran za hipertrofiju leve komore još uvek nije u potpunosti proučen, ali se smatra da je posledica direktnog delovanja tiroidnih hormona ali i indirektnih efekata, kao što je hronično hemodinamskog opterećenja usled hiperkinetskog stanja kardiovaskularnog sistema (215). Uvećanje mase leve komore dovodi do usporene miokardne relaksacije, smanjenog ventrikularnog punjenja i dijastolne disfunkcije. (216).

Klinička posledica hipertrofije leve srčane komore, kod osoba sa subkliničkom hipertireozom, predstavlja negativan prognostički faktor za srčani mortalitet i morbiditet. Hipertrofija leve komore je odgovorna za dijastolnu disfunkciju (123).

Poznato je da višak tiroidnih hormona ima povoljan efekat na dijastolnu funkciju jer utiče na proteine sarkoplazmatskog retikuluma, Ca-ATP-azu i fosfolamban popravljajući miokardnu relaksaciju (65). Povoljan efekat tiroidnih hormona je potenciran i povećanim atrioventrikularnim gradijentom pritiska na mitralnom ušću i povećanom adrenergičkom stimulacijom. Međutim, u dugotrajnoj subkliničkoj hipertireozii, pozitivan efekat tiroidnih hormona na dijastolnu funkciju je potisnut istovremenim postojanjem hipertrofije leve komore nastale usled hroničnog opterećenja. Hipertrofija leve komore je u značajnoj korelaciji sa kasnim dijastolnim punjenjem (123).

U skorije vreme se sve više govori o subkliničkoj hipertireozii kao faktoru rizika za kardiovaskularne bolesti i za to je odgovorna dijastolna disfunkcija koja je dokazana u subkliničkoj hipertireozii. (216) Savremeni ehokardiografski pregledi pokazali su prisustvo dijastolne disfunkcije kod ovih pacijenata. Dijastolna disfunkcija je najpreciznije proučena u egzogenoj subkliničkoj hipertireozii, gde je trajanje i razvoj tiroidne disfunkcije dobro kontrolisano. Abdulrahman i saradnici su u svojoj prospektivnoj, randomiziranoj, placebo-kontrolisanoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa egzogenom subkliničkom hipertireozom, kao posledicom 10 godišnje supresivne terapije levotiroksinom, nakon totalne tiroidektomije zbog diferentovanog tiroidnog karcinoma utvrdili povećanje indeksa mase leve komore i izraženu dijastolnu disfunkciju (120, 217) što je u skladu sa rezultatima dobijenim u našoj studiji. Abdulrahman i sar. zaključuju da prolongirana subklinička hipertireoza dovodi do sistolne i dijastolne disfunkcije, koja se nakon prevođenja u eutiroidno stanje popravlja. Abdulrahman nalazi da u subkliničkoj hipertireozii postoji deformacija miokarda koja dovodi do dijastolne disfunkcije nezavisno od mase leve komore a koja se može utvrditi praćenjem strain rate vremena izovolumetrijske relaksacije (217). Međutim, ima i novih studija koje kod pacijenata sa subkliničkom hipertireozom pokazuju prisustvo dijastolne disfunkcije, ali bez promena u dimenziji leve komore. Tako su Smit i sar. u svom radu kod 25 bolesnika sa dugotrajnom egzogenom subkliničkom hipertireozom, primenom konvencionalne transmitralne pulsne Doppler ehokardiografije i tkivnog doplera, utvrdili postojanje dijastolne disfunkcije, iako nije postojalo statistički značajno povećanje indeksa mase leve komore (120).

Iako se smatralo da je dijastolna disfunkcija u subkliničkoj hipertireozii uglavnom posledica povećanja mase leve komore, više je verovatno da je za nastanak dijastolne disfunkcije presudan biohemijski efekat tiroidnih hormona. Poznato je da tiroidni

hormoni pokazuju direktan efekat na miokardnu dijastolnu relaksaciju nezavisno od sinteze proteina i srčanog uvećanja. Ovo pokazuje da tiroidni hormoni imaju direktno biohemijsko dejstvo na miokard, što vodi aktivaciji lokalnih signalnih puteva i to je možda efekat koji je bitniji od efekta hipertrofije leve komore (120).

U svom radu Smit je pokazao da je dijastolna disfunkcija koja je nastala kao posledica prolongirane subkličke hipertireoze reverzibilna, nakon 6 meseci od korigovanja vrednosti TSH dolazi do značajnog poboljšanja odnosa E/A, i izovolumetrijskog relaksacionog vremena (120). Ovo se u potpunosti slaže sa rezultatima koje su dobili i Biondi, Fazio i Mercurio i Abdulrahman u svojim istraživanjima, dok Shapiro nije našao dijastolnu disfunkciju kod pacijenata sa subkličkom hipertireozom (59, 215, 60, 217, 58).

Bilo je pokušaja da se utvrdi koja je granična vrednost TSH odgovorna za kardiovaskularne efekte u subkličkoj hipertireozu. Mercurio i saradnici su pokazali da nakon korekcije TSH (sa otprilike 0,03 na 0,1 mIU/L) već posle 6 meseci dolazi do popravljavanja ehokardiografskih i ergometaboličkih efekata (60). Savremene ehokardiografske metode omogućavaju detekciju srčane disfunkcije i kod pacijenata bez kliničkih znakova bolesti srca. Ehokardiografskim metodama se može otkriti poremećena srčana relaksacija koja je posledica smanjene kontraktilnosti. Tako, neinvazivnom procenom srčane relaksacije možemo da proučavamo efekat subkličke hipertireoze na srce (218). Većina studija je proučavala funkciju srca u egzogenoj, jatrogenoj subkličkoj hipertireozu, i uključivala mali broj ispitanika. Pošto je u tim studijama postojao različit stepen TSH supresije kao i različito trajanje, neopravdano je izvoditi zaključke o značaju endogene subkličke hipertireoze iz tih studija. U našoj studiji praćene su mlađe ispitanice, prosečne starosti 43 godina. Pratili smo samo žene sa endogenom subkličkom hipertireozom, kako bi grupa bila homogenija. Prosečna vrednost TSH je bila 0,11 mIU/l. Poznato je da se subklička hipertireoza prema vrednostima TSH deli na kategoriju sa sniženim vrednostima TSH (0,1 do 0,4 mIU/l) i suprimovanim TSH (manjim od 0,1 mIU/l) i ova druga kategorija mnogo češće prelazi u klinički izraženu hipertireozu. (15). U našem istraživanju 9 ispitanica (29%) je imalo vrednost TSH manju od 0,1 mIU/l i 22 (71%) je imalo TSH jednaku ili veću od 0,1 mIU/l.

Mnogo manji broj studija je pratio efekte endogene subkličke hipertireoze na srce. Među prvima Biondi i sar. su u grupi od 23 ispitanika sa subkličkom hipertireozom našli značajno povećanu masu leve komore, frakciono skraćivanje,

povećanje sistolnog dijametra leve komore, interventrikularnog septuma, end-dijastolnog dijametra i zadnjeg zida leve komore. Slične rezultate je dobio i Kaminski (218) koji je u svom radu pratio 44 ispitanika sa endogenom subkliničkom hipertireozom pre i nakon uvođenja u eutiroidno stanje terapijom rad J. U našoj studiji dijometri leve komore na kraju sistole i na kraju dijastole nisu se razlikovali u odnosu na kontrolnu grupu. Debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida su u našoj studiji bili značajno veći kod pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu i ovi rezultati su slični rezultatima koje su dobili Kaminski i Biondi. Kaminski i Biondi ispitivanjem dijastolne funkcije nalaze značajan poremećaj relaksacije leve komore dokumentovan prolongiranim izovolumetrijskim vremenom relaksacije (IVRT) i smanjenim E/A odnosom. U drugom istraživanju Sgarbi i saradnici (213) prikazuju ehokardiografske rezultate 10 pacijenata sa subkliničkom hipertireozom ali sa nižim vrednostima TSH ($\leq 0,05\text{mIU/l}$) i praćeni su rezultati 6 meseci posle postizanja eutiroidnog stanja primenom metimazola. Kontrolnu grupu je činilo 10 osoba koje su po polu, starosti, ITM odgovarale ispitanicima. Sgarbi i sar. su zaključili da je subklinička hipertireoza udružena sa povećanjem debljine interventrikularnog septuma, debljinom zadnjeg zida kao i indeksom mase leve komore ali nedovoljnim da dovedu do hipertrofije leve komore, moguće zbog kratkog trajanja poremećaja. Autor navodi da je prisutan blag poremećaj dijastolne funkcije (213). Petretta (219) i saradnici su pratili 30 pacijenata sa subkliničkom hipertireozom i poredili sa zdravim ispitanicima i našli skraćenje IVRT što je u suprotnosti sa rezultatima koje su dobili Biondi i Kaminski. To se može objasniti time što subklinička hipertireoza nije trajala dovoljno dugo da dovede do značajnih promena srčanog mišića. Oni su utvrdili da je subklinička hipertireoza udružena sa povećanjem volumena leve komore u sistoli i dijastoli, skraćenim ejectionim vremenom i smanjenim E/A odnosom, mada razlika nije bila statistički značajna.

Biondi i sar. nisu našli značajnu korelaciju između hormonskog statusa i mase leve komore. Kaminski je u svojoj studiji koja je obuhvatila veći broj ispitanika, kod kojih je bolest trajala najmanje godinu dana, našao značajnu direktnu korelaciju između FT3 i debljine zadnjeg zida leve komore u dijastoli, debljine interventrikularnog septuma i dijametra leve pretkomore. U našoj studiji utvrđena je indirektna povezanost nivoa TSH i relativne debljine zida leve komore kao i indeksa mase leve komore. Transmitralni odnos E/A je značajno niži, a odnos E/e' je značajno viši kod pacijentkinja sa subkliničkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe i

indeks miokardne performanse je značajno viši kod ispitanica sa subkličkom hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu. Postoji indirektna povezanost nivoa TSH sa mitralnim odnosom E/e' i Tei indeksom leve komore, i direktna korelacija sa transmitralnim E/A odnosom.

Važno je i da Kaminski i Biondi zaključuju da pacijenti sa subkličkom hipertireozom imaju povećanje debljine srčanih zidova kao posledicu hroničnog hemodinamskog opterećenja i to je udruženo sa poremećenom relaksacijom leve komore (218, 68). I Sgarbi u svojoj studiji nalazi značajno povećanje mase leve komore (213). Kaminski nalazi da je subklička hipertireoza udružena sa lošom dijastolnom funkcijom leve komore, u poređenju sa eutiroidnim stanjem, što se manifestuje kao redukovan odnos brzina ranog i kasnog punjenja (E/A), kao i produženo deceleraciono vreme ranog punjenja (DT) i vreme izovolumetrijske relaksacije (IVRT). Ovi nalazi se u potpunosti slažu sa našim rezultatima. To može da bude povezano sa povećanjem debljine zida leve komore i dovodi do poremećaja aktivne faze dijastole. Ovo zapažanje je u skladu sa rezultatima dobijenim (217, 120) u jatrogenoj subkličkoj hipertireozu, isto kao i poboljšanje ovih parametara nakon prevođenja u eutiroidno stanje. Velike studije su pokazale da pacijenti sa subkličkom hipertireozom imaju veći rizik od srčanog i ukupnog mortaliteta, naročito ukoliko su prisutni i komorbiditeti. Moguće je da posmatrane ehokardiografske promene, mogu, makar delimično, da tome doprinesu.

Čak i blag višak tiroidnih hormona u subkličkoj hipertireozu ima značajan uticaj na strukturu i funkciju srčanog mišića. Kod pacijenata sa subkličkom hipertireozom povećanje volumena srčanih šupljina, povećanje mase leve komore i poremećaj njene relaksacije može da doprinese povećanom kardiovaskularnom riziku kod ovih pacijenata.

6.0. ZAKLJUČCI

1. Ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imale su statistički značajno viši nivo ukupnog i LDL holesterola u odnosu na kontrolnu grupu, i nakon jednogodišnjeg uzimanja supstitucione terapije levotiroksinom, vrednosti ovih parametara su se statistički značajno snizile.
2. Nivo triglicerida je kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom bio značajno viši u odnosu na kontrolnu grupu, i snizio se nakon uvođenja levotiroksina u terapiju.
3. Ispitanice sa subkliničkom hipertireozom imale su statistički značajno viši nivo HDL holesterola u odnosu na kontrolnu grupu.
4. Nivo TSH je u direktnoj korelaciji sa ukupnim i LDL holesterolom u celoj ispitivanoj populaciji.
5. Ispitanice sa subkliničkom hipotireozom su imale povišen C-reaktivni protein, marker zapaljenskog procesa, koji se nakon jednogodišnje supstitucione terapije levotiroksinom statistički značajno snizio.
6. Subklička tiroidna disfunkcija ne utiče na nivo glikemije i glikoziliranog hemoglobina.
7. U oba tipa subkličke tiroidne disfunkcije, i subkličkoj hipotireozu i subkličkoj hipertireozu, povišen je nivo insulina i prisutna insulinska rezistencija, iako su patofiziološki mehanizmi nastanka insulinske rezistencije različiti.
8. Dimenzije leve komore na kraju sistole i dijastole, kao i dijametar aorte i leve pretkomore nisu se razlikovale kod ispitanica sa subkliničkom tiroidnom disfunkcijom u odnosu na kontrolnu grupu.

9. Indeks mase leve komore bio je veći u odnosu na kontrolnu grupu i kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom, kao i kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom.
10. Godinu dana nakon postizanja normalnih vrednosti TSH, indeks mase leve komore se statistički značajno snizio kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom, ali je i dalje povišen u odnosu na kontrolnu grupu.
11. Struktura leve komore, kao i sistolna, dijastolna i globalna funkcija leve komore poremećene su kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom.
12. 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).
13. Dijastolna funkcija leve komore, kao i globalna funkcija leve komore su značajno poremećene kod ispitanica sa subkliničkom hipertireozom.
14. Povećanje mase leve komore i poremećaj njene relaksacije kod pacijenata sa subkliničkom hipertireozom može da doprinese povećanom kardiovaskularnom riziku.
15. Tkivni Doppler je efikasna, moćna metoda za procenjivanje sistolne i dijastolne funkcije leve komore u blagim poremećajima funkcije tireoideje, kao i za praćenje efekata terapije.

7.0. LITERATURA

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
2. 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; 291(2):228–38.
3. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29(1):76–131.
4. Wilson GR, Curry RW. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1517–24.
5. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42: 2051–2052.
6. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260–265
7. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:399–415
8. Dayan CM and Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99–107.
9. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem* 2006; 43(3): 173–83.
10. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(1): 1–15.

11. Kubota M. Clinical applications of hand-held scanners for the ultrasonographic examination of superficial structures. *Medical review* 1994; 50:39–51.
12. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164 (12): 1275–84.
13. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23:327–364.
14. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325:599–605.
15. Anker GB, Lonning PE, Aakvaag A, Lien EA. Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58:103–107.
16. Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner, Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005; 745–754.
17. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *AmJ Med* 2004; 118:706–714.
18. Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis: a population-based study. *Endocrine* 2005; 27:279–282.
19. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(4):763–75.
20. Sauvage MF, Marquet P, Rousseau A, Raby C, Buxeraud J, Lachatre G. Relationship between psychotropic drugs and thyroid function: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 149:127–135.

21. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand A, Lim CF, Tuxen DV, Topliss DJ, Stockigt JR. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:717–722.
22. Laurberg P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. *Thyroid* 1993; 3:279–283.
23. Ismail AA, Burr WA, Walker PL. Acute changes in serum thyrotrophin in treated Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30:225–230.
24. Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, Ferrari C, Paracchi A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Spada A. Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:989–998.
25. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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: 489–499.
26. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55–68.
27. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:197–204.
28. Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4124.

29. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, Vescini F, Cerutti R, Zoli M, Marchesini G. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Qual Life Res* 2004; 13:45–54.
30. Grabe HJ, Volzke H, Ludemann J, Wolff B, Schwahn C, John U, Meng W, Freyberger HJ. 2005 Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:286–293.
31. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C, Carpiello B, Dell’Osso L, Mariotti S. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 2004; 18:4–25.
32. Seshadri MS, Samuel BU, Kanagasabapathy AS, Cherian AM. 1989 Clinical scoring system for hypothyroidism: is it useful? *J Gen Intern Med* 1989; 4:490–492.
33. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997; 12:544–550.
34. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway ECL. Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101:18–24.
35. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N. 2002 A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112:348–354.
36. Sait Gonen M, Kisakol G, Savas Cilli A, Dikbas O, Gungor K, Inal A, Kaya A. Assessment of anxiety in subclinical thyroid disorders. *Endocr J* 2004; 51:311–315.

37. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalamessa L. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21:925–935.
38. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993; 71:367–371.
39. Meier C, Staub JJ, Roth CB. et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860–4866.
40. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an outpatient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:764–769.
41. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993; 43:107–109.
42. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–555.
43. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1–47.
44. Bartalena L, Martino E, Velluzzi F, Piga M, Petrini L, Loviselli A, Grasso L, Pinchera A. The lack of nocturnal serum thyrotropin surge in patients with nontoxic nodular goiter may predict the subsequent occurrence of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:604–608.

45. Morgans ME, Thompson BD, Whitehouse SA. Sporadic nontoxic goitre: an investigation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 8:101–118.
46. Ross DS, Ardisson LJ, Meskell MJ. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:684–688.
47. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, MacKenzie F, Beckett GJ, Wilkinson E. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin Chem* 1995; 41:367–374.
48. Santos Palacios S, Pascual-Corrales E, Galofre JC. Management of Subclinical Hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 10(2):490–6.
49. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(4):410–2.
50. Mitchell AL, Pearce SH. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(3):292–6.
51. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):3–9.
52. Wartofsky L. Management of subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):59–61.
53. Galofre JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(11):1847–56.
54. Marqusee E, Haden ST, UtigerRD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:37–49.

55. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *Br J Gen Pract* 1995; 45:93–95.
56. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229:415–420.
57. Tenerz A, Forberg R, Jansson R. 1990 Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J Intern Med* 1990; 228:229–233.
58. Shapiro LE, Sievert R, Ong L, Ocampo EL, Chance RA, Lee M, Nanna M, Ferrick K, Surks MI. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2592–2595.
59. Biondi B, Fazio S, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, Bellastella A, Lombardi G, Sacca L. Control of adrenergic overactivity by β -blockade improves quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1028–1033.
60. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabura R, Petrini L, Pigliaru F, Mariotti S. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:159–164.
61. Galofre JC. Management of subclinical hyperthyroidism. *RevMed Univ Navarra*. 2007; 51(1):18–22.
62. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists.

Thyroid 2011; 21(6):593–646.

63. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2646–55.

64. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(3):329–41.

65. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501–509.

66. Duggal J, Singh S, Barsano CP, Arora R. Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management. *J Cardiometab Syndr* 2007; 2(3):198-206.

67. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Rev* 2005; 26:704 –728.

68. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:968 –974.

69. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116:1725-1735.

70. Brenta G. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331:847– 853.

71. Wu Y, Koenig RJ. Gene regulation by thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:207–211.

72. Hartong R, Wang N, Kurokawa R, Lazar MA, Glass CK, Apriletti, Dillmann WH. Delineation of three different thyroid hormone-response elements in promoter of rat sarcoplasmic reticulum Ca²-ATPase gene. *J Biol Chem* 1994; 269:13021–13029.
73. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²-transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994; 75:245–251.
74. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12:459–466.
75. Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, Wangenstein R, Osuna A, Alvarez-Guerra M, Garcia-Estan J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:197–212.
76. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Chiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3731–3737.
77. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10:665–679.
78. Diekman MJ, Harms MP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:339–346.
79. Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003; 16:407–415.
80. Marcisz C, Jonderko G, Kucharz EJ. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am J Hypertens* 2001; 14:995–1002.

81. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4701–4705.
82. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24:1–13.
83. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2438–2444.
84. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002; 12:505–510.
85. Feldt-Rasmussen U. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk-an overview of current understanding. *Eur Endocrinol* 2011; 7(1):53–7.
86. Deswal A. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: mechanisms and epidemiology. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7:178–183.
87. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, Bertini A, Caraccio N, Valenti G, Talini E, Paterni M, Ferrannini E, Giusti C. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:832–840.
88. Vitale G, Galderisi M, Lupoli, GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, de Divitis O, Luppoli G. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4350–4355.
89. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1110–1115.

90. Di Bello V, Talini E, Delle Donne MG, Aghini-Lombardi F, Monzani F, La Carrubba S, Antonini-Canterin F, Dini FL, Di Salvo G, Carerj S, Marzilli M. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular mechanics in subclinical thzroid dysfunction. *Echocardiography* 2009; 26(6):711-719.
91. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, De Marchi D, Lombardi M, L'Abbate A, Iervasi G. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:439–445.
92. Tiryakioglu SK, Tiryakioglu O, Ari H, Basel MC, Ozkan H, Bozat T. Left ventricular longitudinal myocardial function in overt hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiographic study. *Echocardiography* 2010; 27(5):505–511.
93. Galderisi M, Vitale G, D'Errico A, Lupoli GA, Ciccarelli A, Cicala S, Pardo M, Lupoli G, de Divitiis O. Usefulness of pulsed tissue Doppler for the assessment of left ventricular myocardial function in overt hypothyroidism. *Ital Heart* 2004; 5:257–264.
94. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens* 2003; 513–520.
95. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone. Targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res* 2001; 88:260-261.
96. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657–663.
97. Owen PJD, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 9:2126–2132.
98. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Yamada S, Shirakawa K, Ishimura E, Nishizawa Y. Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle

pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:304–308.

99. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:5076–5082.

100. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2099–2106.

101. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O, Uyan C. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004; 95:135–143.

102. Pearce EN. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 326–333.

103. 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; 87:1533–1538.

104. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1206–1211.

105. 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; 132:270–278.

106. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3365–3370.
107. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:670–675.
108. 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; 61:232–238.
109. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:217–220.
110. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Muller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? Across-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; 166:379–386.
111. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D’Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355:2631–2639.
112. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3006–3012.

113. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52:89–94.
114. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365–1374.
115. Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:963–967.
116. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Tremalaterra R, Angellotti G, Bone F, Riccio G, Cittadini A, Lombardi G, Sacca L. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism on cardiac morphology and function. *Cardiologia* 1999; 44:443–449.
117. Heeringa J et al. High normal thyroid function and risk of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2008; 168(20): 2219-2224.
118. Biondi B, Cooper DS. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379:1142–1154.
119. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, Hayashi M, Saruta T. Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism induced cardiac hypertrophy. *J Endocrinol* 1999; 160:43–47.
120. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, PereiraAM, Frolich M, Bleeker GB, Holman ER, van der Wall EE, Romijn JA, Bax JJ. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6041–6047.
121. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery

elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16:381–386.

122. Botella-Carretero JI, Gomez-Bueno M, Barrios V, Caballero C, Garcia-Robles R, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and shortterm overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11:345–356.

123. Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Panza N, Lombardi G, Sacca` L. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating-hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of β - blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2222–2226.

124. Marcisz C, Jonderko G, Wroblewski T, Kurzawska G, Mazur F. Left ventricular mass in patients with hyperthyroidism. *Med Sci Monit* 2006; 12(11):481-486.

125. Gullu S, Altuntas F, Dincer I, Erol C, Kamel N. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of β -blockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:655–661.

126. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(5): 609-618.

127. Crunkhorn S and Patti ME. “Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk?” *Thyroid* 2008; 18: 227–237.

128. Brenta G. Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction? *J Thyroid Res* 2011;152850.

129. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, Taes YE, De Buyzere ML, Gillebert TC, Kaufman JM. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid* 2014; 24(2):223-31.

130. Klieverik LP, Janssen SF, Van Riel A et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Journal of Thyroid Research. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: 5966–5971.
131. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF α . *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 121–126.
132. Ximenes HM, Lortz S, Jorns A, and Lenzen S. Triiodothyronine (T3)-mediated toxicity and induction of apoptosis in insulin-producing INS-1 cells. *Life Sciences* 2007; 80: 2045–2050.
133. Rezzonico J, Niepomniszcz H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, and Brenta G, The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid* 2011; 21: 945–949.
134. Czech MP, Malbon CC, Kerman K, Gitomer W, and Pilch PF, “Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle,” *Journal of Clinical Investigation* 1980; 66: 574–582.
135. Rochon C, Tauveron I, Dejax C et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clinical Science* 2003; 104: 7–15.
136. Owecki M, Nikisch E, and Sowinski J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clinica Belgica* 2006; 61: 69–73.
137. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, and Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocrine Journal* 2006; 53: 653–657.

138. Brenta G, Berg G, Arias P et al. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T4 treatment. *Thyroid* 2007; 17: 453–460.
139. Rizos CV, Elisaf MS and Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 2011; 5: 76-84.
140. 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; 66:548–556.
141. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:404-410.
142. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, Liu H, Li C, Xue H, Li N, Yu J, Shi L, Bai X, Hou X, Zhu L, Lu L, Wang S, Xing Q, Teng X, Teng W, Shan Z. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J* 2011;58:23–30.
143. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann fam Med* 2004; 2:351-355.
144. Lee ZK, Kim JE, Oh HJ et al. Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome. *Korean J Intern Med* 2011; 26:432-439.
145. Wanjia X, Chenggang W, aihong W et al. A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid non-smokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease. *Lipids Health Dis* 2012; 11:44.

146. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 2000; 10(9):803-808.
147. Lioudaki E, Mavroeidi NG, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update. *Hormones* 2013; 12(4): 495-506.
148. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:298–303.
149. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1715–1723.
150. Feldt-Rasmussen U. Is the treatment of subclinical hypothyroidism beneficial? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 86-97.
151. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:1003–1007.
152. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med* 2006; 260:53–61.
153. Peppas M, Betsi G and Dimitriadis G. Lipid abnormalities and Cardiometabolic Risk in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Disease. *J Lipids* 2011; 575840.
154. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, Sung KC and Kim SW. Plasma CRP, Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein and Lp(a) Levels according to thyroid function status. *Arch Med Res* 2004; 35: 540-545.

155. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:35-41.
156. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effects of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-2168.
157. Shanta GPS, Kumar AA, Jeyachandran V, Rajamanickam D et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein : a cross-sectional study from South India. *Thyroid Research* 2009; 2:1-7.
158. Nagasaki T, Inaba M, Shirakawa K, Hiura Y, Tahara H, Kumeda Y, Ishikawa T, Ishimura E, Nishizawa Y: Increased levels of C-reactive protein in hypothyroid patients and its correlation with arterial stiffness in the common carotid artery. *Biomed Pharmacother* 2007; 61(2-3):167-172.
159. Hueston WJ, King DE, Geesey ME: Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2005; 63(5):582-587.
160. Daradano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duranti E, et al. Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4175-4178.
161. Masaki M, Komamura K, Goda A, Hirotsu S, Otsuka M, Nakabo A et al. Elevated Arterial Stiffness and Diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J* 2014; 78: 1949-1500.
162. Iwen KA, Schroder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J* 2013; 2:83-92.
163. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, Satterfield S, Newman AB, Bauer DC. Thyroid function and prevalent and incident

metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 911-918.

164. Jenkins RC, Valcavi R, Zini M, Frasoldati A, Heller SR, Camacho-Hubner C, Gibson JM, Westwood M, Ross RJ. Association of elevated insulin-like growth factor binding protein-1 with insulin resistance in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 187–195.

165. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, Mitrou P, Boutati E, Kollias A, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:625–630.

166. Komarica-Bilic E, Beciragic A, Junuzovic Dz. The Importance of HbA1c control in patients with subclinical hypothyroidism. *Mat Soc Med* 2012; 24(4):212-219.

167. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *Endocr Rev* 2010; 31: 663–679.

168. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Nikzas D, Tountas N, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 785–790.

169. Visser WE, Heemstra KA, Swagemakers SM, Ozgur Z, Corssmit EP, Burggraaf J, van Ijcken WF, van der Spek PJ, Smit JW, Visser TJ. Physiological thyroid hormone levels regulate numerous skeletal muscle transcripts. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3487–3496.

170. Stanicka S, Vondra K, Pelikanova T, Vlcek P, Hill M and Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem and Lab Med* 2005; 43 (7): 715–720.

171. Chen G, Wu J, Lin Y, Huang B, Yao J et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, β -cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in the She ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:775-782.
172. McCulloch AJ, Johnston DG, Baylis PH et al. Evidence that thyroid hormones regulate gluconeogenesis from glycerol in man. *Clin Endocrinol* 1983; 19 (1): 67–76.
173. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hypothyroid rats. *European Journal of Clinical Investigation* 1997; 27:475–483.
174. Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilization, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 2005; 48(4): 624–633.
175. Dimitriadis G, P.Mitrou P, V. Lambadiari V et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4930–4937.
176. Goswami B, Singh B. Role of surrogate markers in assessment of insulin resistance in females with thyroid disorders. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2012; 6:163-166.
177. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, and Kautzky-Willer A. Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 2008; 69 (6): 963–969.
178. Brenta G, Celi FS, Pisarev M, Schnitman M, Sinay I and Arias P. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid* 2009; 19(6): 665–669.
179. Dessein PH, Joffe BI and Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 2004; 14(6): 443–446.

180. Singh BM, Goswami B, and Mallika V. Association between Insulin Resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2010; 25 (2): 141-145.
181. Garduno-Garcia JJ et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163: 273–278.
182. Nada AM. Effect of treatment of overt hypothyroidism on insulin resistance. *World J Diabetes* 2013; 4 (4): 157-161.
183. Ross A, Stephan J, Bakker L, Links TP. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in subjects euthyroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007; 92:491-496.
184. Cavallo-Perin P, Bruno A, Boine L, Cassader M, Lenti G and Pagano G. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *European J Clin Invest* 1988; 18(6): 607–613.
185. Chu CH, Lam HC, Lee JK, Lu CC, Sun CC et al. Hyperthyroidism-Associated insulin resistance is not mediated by adiponectin levels. *J Thyroid Res* 2011; 194721.
186. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Z, Aydin H, and Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clinical Endocrinology* 2004; 61(4): 515–521.
187. Heemstra KA, Smit JW, Eustatia-Rutten CF et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clinical Endocrinology* 2006; 65(6): 737–744.
188. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Lindsay J Jr, Wartofsky L, Burman KD. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol* 2000; 23(6):402-8.

189. Rodondi N and Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: how to end the controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6):2267-2269.
190. Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148:832–845.
191. Iqbal A, Schirmer H, Lunde P et al. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):3504-3510.
192. Dorr M, Wolff B, Robinson DM, et al. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:673–677.
193. Kosar F, Sahin I, Aksoy Y et al. Usefulness of pulsed-wave tissue Doppler echocardiography for the assessment of the left and right ventricular function in patients with clinical hypothyroidism. *Echocardiography* 2006; 23(6): 471-477.
194. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(1):3-9.
195. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685–713.
196. Ojamaa K, Klein I. In vivo regulation of recombinant cardiac myosin heavy chain gene expression by thyroid hormone. *Endocrinology* 1993; 132: 1002–1010.

197. Aksoy D, Cinar N, Harmanci A et al. Serum resistin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. *Med Sci Monit* 2013; 19: 210–215.
198. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91(11): 1327–1330.
199. Arinc H, Gunduz H, Tamer A et al. Tissue Doppler echocardiography in evaluation of cardiac effects of subclinical hypothyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2006; 22(2): 177–86
200. Jagdish A, Singh H, Batra A et al. An echocardiographic study on the effect of levothyroxine therapy on cardiac function and structure in hypothyroidism. *J IACM* 2009; 10(1–2): 27–31.
201. Franzoni F, Galetta F, Fallahi P et al. Effect of L-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:431–436.
202. Tseng KH, Walfish PG, Persaud JA, Gilbert BW. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permit measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:633-638.
203. Arem R, Rockey R, Kiefe C et al. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effects of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996; 6:397-402.
204. Foldes J, Istvanfy M, Halmagy M, varadi A, Gara A, Paratos O. Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Acta Med Hung* 1987; 44:337-347.

205. Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C et al. Cardiac function in borderline hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(4): 527–533.
206. Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Cambuli VM et al. Cardiac effects of l-thyroxine administration in borderline hypothyroidism. *Intern J Cardio* 2008; 126: 190-195.
207. Liu Y, Redetzke RA, Said S et al. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; H2137-H2143.
208. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function and the risk of heart failure: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (14): 1152-1159.
209. Nacar AB, Acar G, Yorgun H, Akcay A, Ozkaya M, Canpolat U, Akkoyun M, and Tuncer C. The Effect of Antithyroid Treatment on Atrial Conduction Times in Patients with Subclinical Hyperthyroidism. *Echocardiography* 2012; 29:950-955.
210. Donangelo I, Braunstein GD. Update on Subclinical Hyperthyroidism. *Am Fam Physician* 2011; 83(8):933-938.
211. Donatellia M, Assennatob P, Abbadia V, Bucaloea ML, Compagnoa V, Messina L, Russo V, Schembri A, Torregrossa V, Licata G. Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study. *International Journal of Cardiology* 2003; 90:159–164.
212. Dorr M, Ittermann T, Aumann N, Obst A, Reffelman T et al. Subclinical hyperthyroidism is not associated with progression of cardiac mass and development of left ventricular hypertrophy in middle-aged and older subjects: results from a 5-year follow-up. *Clin Endocrin* 2010; 73:821-826.

213. Sgarbi A, Villaca JA, Garbeline FG et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 1672–1677.
214. Tamer I, Sargin M, Sargin H et al. The evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with subclinical hyperthyroidism. *Endocrine Journal* 2005; 2:421-425.
215. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B: Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31–50.
216. Yue WS, Chong BH, Zhang XH, Liao SY, Jim MH, Kung AWC, Tse HF and Siu CW. Hyperthyroidism-induced left ventricular diastolic dysfunction: implication in hyperthyroidism-related heart failure. *Clinical Endocrinology* 2011; 74: 636–643.
217. Abdulrahman RM, Delgado V, Arnold CT, Ewe SH, Bertini M, Holman ER, Hovens GC, Pereira AM, Romijn JA, Bax JJ and Smit JW. Abnormal cardiac contractility in long-term exogenous subclinical hyperthyroid patients as demonstrated by two-dimensional echocardiography speckle tracking imaging. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 435–441.
218. Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, Podgajny Z, Szalus N, Ruchala M, Szczepanek E and Gielerak G. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. *Clinical Endocrinology* 2011; 74: 501–507.
219. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario MLE, Nuzzo V, Marciano F, Camuso P, De Sanctis V and Lupoli G. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 691-696.

SPISAK SKRAĆENICA

- TSH - tireostimulišući hormon, tireotropin
SCD - Subklinička tiroidna disfunkcija
T3 - trijodtironin
T4 - tiroksina (tetrajodtironina)
TPO At - antiperoksidazna antitela
Tg At - tireoglobulinska antitela
TRs - nuklearni tiroidni receptor
TRH - tireotropni oslobađajući hormon
NO - azotmonoksid
ACE - angiotenzin-konvertujućeg enzima
NT-proBNP - N-terminalni pro B natriuretski peptid
c-AMP - ciklični adenzin monofosfat
CRP - c reaktivni protein
PEP - preejekcionog perioda
LVET - ejectionog vremena leve komore
MR - magnetna rezonanca
LDL H - holesterol male gustine
HDL H - holesterol velike gustine
VLDL H - holesterol vrlo male gustine
PAF-AH - faktor aktivacije trombocita
Lp(a) - lipoprotein a
HMG CoA - reduktaza hidrosimetilglutaril koenzima A
CETP - holesterol estar transportni protein
EKG - elektrokardiogram
LVMI - indeks mase leve komore
GLUT - glukozni transporter
IL6 - interleukin 6
TNF α - tumor nekroza faktor alfa
HOMA IR - homeostatski model za procenu insulinske rezistencije
HbA1c - glikozilirani hemoglobin
LKEDD - end-dijastolni dijametar leve komore
LKESD - end-sistolni dijametar leve komore

IVS - debljina interventrikularnog septuma

ZZ - debljina zadnjeg zida

RDZ - relativna debljina zida

BSA - površina tela

ITM - indeks telesne mase

E - transmitralni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler)

A - transmitralni protok u kasnoj dijastoli (pulsni Doppler)

IVCT - izovolumetrijsko kontrakciono vreme

IVRT - izovolumetrijsko relaksaciono vreme

EF - ejekciona frakcija

LK - leva komora

LP - leva pretkomora

LKM - masa leve komore

e' - srednja vrednost protoka preko septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa u ranoj dijastoli (tkivni Doppler)

Tei indeks - indeks miokardne performanse

FT4 - slobodni T4

FT3 - slobodni T3

2D - dvodimenzionalna

DT - deceleraciono vreme ranog punjenja

BIOGRAFIJA AUTORA

Sanja Ilić rođena je 28. avgusta 1969. godine u Prištini. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 1987. godine i diplomirala je 1994. godine sa prosečnom ocenom 9,58. Magistarsku tezu pod nazivom: »Izlučivanje noradrenalina i dopamina urinom u bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom osetljivih na so» odbranila je 1998. god. Magistarska teza rađena je u okviru projekta Endokrine hipertenzije.

Zvanje specijaliste interne medicine stekla je 1999. godine nakon položenog specijalističkog ispita sa odličnim uspehom. 2006. godine odbranila je ispit iz uže specijalizacije - endokrinologije pod nazivom: «Inhibitor aktivatora plazminogena tip 1 i karotidna ateroskleroza u bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti».

U periodu od 1996. god do 1999. god radila je na Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS a od 2000. godine radi na Klinici za internu medicinu KBC «Dr Dragiša Mišović» u Beogradu. Autor je i koautor više stručnih radova i publikacija, od kojih su 3 objavljena u celini u časopisima indeksiranim u *CC/SCI* bazi podataka.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Sanja Ilić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

UTICAJ SUBKLINIČKE TIROIDNE DISFUNKCIJE NA KARDIOVASKULARNI SISTEM

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 06.02.2015.

Sanja Ilić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Sanja Ilić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada UTICAJ SUBKLINIČKE TIROIDNE DISFUNKCIJE NA
KARDIOVASKULARNI SISTEM

Mentor prof. Dr Božo Trbojević

Potpisani Sanja Ilić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 06.02.2015.

Sanja Ilić

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

UTICAJ SUBKLINIČKE TIROIDNE DISFUNKCIJE NA KARDIOVASKULARNI SISTEM

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 06.02.2015.

Potpis doktoranda

Saya Ilic'

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.