

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Gordana G.Mihajlović

**HIPOTIREOZA KAO FAKTOR SRČANE
INSUFICIJENCIJE KOD OSOBA STARIJE
ŽIVOTNE DOBI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2016.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Gordana G. Mihajlović

**HYPOTHYROIDISM AS A FACTOR OF HEART
FAILURE IN ELDERLY PEOPLE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

MENTOR: Prof. dr Tomislav Jovanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR: Prof. dr Nebojša Despotović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

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

Na početku želim da se iskreno zahvalim:

- *Mentoru, Prof.dr Tomislavu Jovanoviću, vrsnom pedagogu i divnom čoveku, za podsticanje, dragocene savete i stručnu pomoć tokom izrade teze*
- *Komentoru, Prof. Dr Nebojši Despotoviću, na izuzetnom entuzijazmu i nesebičnoj stručnoj pomoći prilikom izrade teze*
- *Dr Anđeli Gavrilović-Đokić na dragocenoj pomoći u izboru metoda statističke analize i obradi podataka*
- *Prof. dr Dragoslavu Miloševiću i Prof. dr Mladenu Davidoviću koji su mi davali podršku i verovali u mene*
- *Mojim kolegama na Odeljenju za Gerijatriju koji su mi pomogli prilikom izrade teze*
- *Aleksandru, Stefanu, mami i Marku za podršku, razumevanje i strpljenje*

*Ovaj doktorat posvećujem mom tati, **Prim dr Gojku Periću**, koji bi danas bio najsrećniji i najponosniji*

HIPOTIREOZA KAO FAKTOR SRČANE INSUFICIJENCIJE KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

REZIME

Uvod: Cilj ovog rada je ispitivanje povezanosti hipotireoze sa pojavom srčane insuficijencije kod osoba starije životne dobi i utvrđivanje posebnosti uticaja hipotireoze na način prezentovanja i način lečenja srčane insuficijencije kod osoba starije životne dobi.

Metod: Ispitivanje je obuhvatalo 277 pacijenata životne dobi 65 godina i preko, a koji su imali dijagnostikovano srčanu insuficijenciju. Ispitivana grupa su osobe starije životne dobi sa srčanom insuficijencijom i hipotireozom i kontrolna grupa – osobe starije životne dobi sa srčanom insuficijencijom, ali bez hipotireoze hospitalizovani na kliničkom odeljenju za gerijatriju, Kliničko bolničkog centra Zvezdara u Beogradu u periodu od 2005. Do 2010. godine. Ispitivanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom (revidirana verzija, 1983. godina), a odobrena je od strane etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univeziteta u Beogradu. Svi podaci su obrađeni i prikazani merama deskriptivne statistike. Za poređenje kontinuiranih numeričkih varijabli sa normalnom raspodelom korišćen je t-test., dok je poređenje učestalosti korišćen hi-kvadrat. Nivo statističke značajnosti je bio $p < 0,05$.

Rezultati: Prosečna starost u grupi ispitanika je bila $80,35 \pm 6,31$, a u kontrolnoj grupi $81,41 \pm 6,34$ godina. U grupi sa hipotireozom statistički značajno je češća bila pojava angine pektoris ($p < 0,001$). U istoj grupi bilo je statistički više bolesnika sa predhodnom zamenom veštačke valvule ($p = 0,022$). U ispitivanoj grupi starijih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i hipotireozom, u odnosu na kontrolnu grupu, registruju se statistički više vrednosti serumskog ukupnog holesterola ($p < 0,001$), LDL-holesterola ($p < 0,001$) i triglicerida ($p < 0,001$). U odnosu na tiroidni hormonski status, na početku studije u ispitivanoj grupi bolesnici sa SI i hipotireozom su imali signifikantno veće vrednosti serumskog TSH ($p < 0,001$) i FT4 ($p < 0,048$) u odnosu na kontrolnu grupu. Posle godinu dana praćenja, nije bilo više razlike u odnosu na vrednosti TSH, dok statistički značajna razlika ostaje u odnosu na serumske vrednosti FT4 ($p < 0,001$). Tokom pet godina praćenja, broj hospitalizacija je bio signifikantno veći u grupi starijih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i hipotireozom u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,008$). Od specifičnih kliničkih parametara, u ispitivanoj grupi statistički je češće registrovan: subjektivni osećaj gušenja ($p < 0,009$), nalaz bazalnih pukota ($p < 0,001$), otoka nogu ($p < 0,004$), ST-T EKG promena apsolutne aritmije, veći broj bolesnika sa NYHA III ili IV klasom ($p < 0,004$), bolesnika sa EF $< 45\%$, hipertrofija miokarda LK i perikardni izliv. Učestalost umrlih je bila statistički značajno veća u ispitivanoj grupi ($p < 0,001$).

Zaključak: Polazeći od poznatih činjenica da hormoni štitne žlezde utiču na rad kardiovaskularnog sistema sa jedne strane, a sa druge strane da i sama starost utiče kako na pojavu srčane insuficijencije tako i slabije funkcije štitne žlezde, u starijoj životnoj populaciji u prisustvu hipotireoze, hronična srčana insuficijencija ima lošiju prognozu, sa češćim smrtnim ishodom, sa većim brojem NYHA III i IV klase bolesnika, manjom EF, većim brojem hospitalizacija, češćom pojavom angine pektoris, višim serumskim vrednostima ureje, kreatinina, kao i holesterola i triglicerida.

Ključne reči: srčana insuficijencija, hipotireoza, kardiovaskularni događaj, stari

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Interna medicina- Gerijatrija

HYPOTHYROIDISM AS A FACTOR OF HEART FAILURE IN ELDERLY

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this work was to investigate the association of hypothyroidism with the emergence of heart failure in elderly people and determining the specific influence of hypothyroidism in the manner of presentation and method of treating heart failure in the elderly.

METHOD: Testing has included 277 patients aged 65 years and over, who had a diagnosed heart failure. The study groups are the elderly with heart failure and hypothyroidism and control groups - elderly people with heart failure, but without clinical hypothyroidism hospitalized at the geriatric ward of the Clinical Center Zvezdara in Belgrade in the period since 2005. By 2010 the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (revised version, 1983 years) and has been approved by the ethical committee of the Medical Faculty of the University of Belgrade. All data are analyzed and presented measures of descriptive statistics. For comparison of continuous numerical variables with normal distribution was used t-test, while the comparison frequency used chi-square. Level of significance was $p < 0.05$.

Results: The average age in the group of respondents was 80.35 ± 6.31 , and in the control group 81.41 ± 6.34 years. In the group with hypothyroidism was significantly more frequent occurrence of angina pectoris ($p < 0.001$). In the same group was statistically higher in patients with previous prosthetic valve replacement ($p = 0.022$). In the study group of elderly patients with heart failure and hypothyroidism, compared to the control group, registered a statistically higher serum total cholesterol ($p < 0.001$), LDL-cholesterol ($p < 0.001$) and triglycerides ($p < 0.001$). In relation to thyroid hormone status at baseline in the study group patients with SI and hypothyroidism had significantly higher serum TSH ($p < 0.001$) and FT4 ($p < 0.048$) compared to the control group. After a year of follow-up, there were more differences to TSH, while statistically significant difference remains in relation to serum FT4 ($p < 0.001$). During five years of follow up, the number of hospitalizations was significantly higher in the group of elderly patients with heart failure and hypothyroidism compared to the control group ($p < 0.008$). Of specific clinical parameters in the study group was statistically more frequently registered a subjective feeling of suffocation ($p < 0.009$), a finding basal crackles ($p < 0.001$), when legs ($p < 0.004$), ST-T changes in ECG were arrhythmia, a larger number of patients with NYHA class III or IV ($p < 0.004$), patients with EF $< 45\%$, LK hypertrophy and pericardial effusion. The incidence of deaths was significantly higher in the study group ($p < 0.001$).

Conclusion: Starting from the known fact that thyroid hormones affect the cardiovascular system on the one hand, and on the other side how age affects the occurrence of heart failure and poor thyroid function in the elderly population in the presence of hypothyroidism, chronic heart failure has worse prognosis, with a more frequent fatal outcome, with a number of NYHA class III and IV patients, lower EF, a larger number of hospitalization, higher incidence of angina pectoris, higher serum levels of urea, creatinine, and cholesterol and triglyceride levels.

Key words: heart failure, hyperthyroidism, cardiovascular events, old

Science Field: Medicine

Special topics: Internal medicine-Gerontology

1. UVOD	1
1.1 SRČANA INSUFICIJENCIJA.....	2
1.1.1 Socio-epidemiološki podaci srčane insuficijencije.....	3
1.1.2. Etiologija hronične srčane insuficijencije.....	3
1.1.3. Patofiziologija srčane insuficijencije	5
1.1.4. Klinička slika srčane insuficijencije.....	7
1.1.5 Dijagnostika srčane insuficijencije.....	9
1.2 FIZIOLOŠKE PROMENE KARDIOVASKULARNOG SISTEMA U STAROSTI.....	13
1.2.1 Starenje srca.....	13
1.2.2. Srčana insuficijencija u starosti.....	14
1.3. ANATOMSKE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE ŠTITASTE ŽLEZDE.....	16
1.4. SUBKLINIČKA TIROIDNA DISFUNKCIJA.....	19
1.5. SUBKLINIČKA HIPOTIREOZA.....	19
1.6. FIZIOLOŠKE PROMENE ŠTITASTE ŽLEZDE SA STARENJEM.....	22
1.6.1. Proces starenja.....	22
1.6.2. Subkliničke manifestacije hipo-funkcije štitne žlezde u starosti.....	22
1.7. TIROIDNI HORMONI I KARDIOVASKULARNI SISTEM.....	24
1.7.1. Hipotireoza i popuštanje srca.....	26
1.7.2. Tretman hormonima štitne žlezde (hipotireoza) kod srčane insuficijencije.....	27
2. CILJ	29
3. MATERIJAL I METODE	31
3.1. METODOLOGIJA.....	32
3.1.1. Ispitanici.....	32
3.1.2. Kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju.....	32
3.1.3. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije.....	33
3.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA.....	33
3.3. STATISTIČKA ANALIZA.....	35
4. REZULTATI	36
4.0. REZULTATI.....	37
4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE.....	37
4.2. OPŠTI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE PRE PRIJEMA U BOLNICU.....	42
4.3. OPŠTI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE NA PRIJEMU U BOLNICU.....	45
4.4. LABORATORIJSKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE NA PRIJEMU U BOLNICU.....	47
4.5. OPŠTI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE TOKU HOSPITALIZACIJE.....	52
4.6. SPECIFIČNI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE TOKU HOSPITALIZACIJE DOBIJENI NA OSNOVU FIZIKALNOG PREGLEDA.....	55
4.7. SPECIFIČNI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE TOKU HOSPITALIZACIJE DOBIJENI NA OSNOVU DODATNIH DIJAGNOSTIČKIH METODA.....	59
4.8. ANALIZA PRIMENJENE HRONIČNE TERAPIJE ISPITANIKU U TOKU HOSPITALIZACIJE.....	67
4.9. ANALIZA ISPITIVANE POPULACIJE NA OSNOVU ISHODA BOLESTI.....	72
5. DISKUSIJA	74
6. ZAKLJUČCI	96

7. LITERATURA.....	99
--------------------	----

1
UVOD

1.1. SRČANA INSUFICIJENCIJA

Srčana insuficijencija je jedan od najčešćih razloga morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Oko dve trećine svih slučajeva srčane insuficijencije nastaje kao rezultat koronarne bolesti srca.

Srčana insuficijencija (SI) je sindrom nedostatka vazduha uz retenciju tečnosti i slabosti kao posledica nemogućnosti srca da dostavi kiseonik i hranljive materije koje su potrebne za bazalne metaboličke potrebe i u naporu, kao i nesposobnosti srca da ispuni svoju funkciju sa normalnim srčanim pritiscima punjenja (1). Kada srce slabi smanjenje minutnog volumena i/ili povećanje pritiska punjenja ima za posledicu seriju metaboličkih, ćelijskih i neurohumoralnih adaptaciju koje daju kliničku sliku ovog sindroma. Shodno tome srčana insuficijencija nije izolovana bolest nego sindrom koji potiče od različitih, kardiocirkulatornih bolesti i označava poslednji korak u njihovom prirodnom toku. Zbog visokih prevalenci ovih bolesti u starosti stanje srčane insuficijencije je veoma često kod starih ljudi (2).

Srčana insuficijencija je često, ali ne uvek, uzrokovana poremećajem miokardne kontraktilnosti, čemu odgovara termin "miokardna slabost". Drugim načinima nastaju kao primarni poremećaj srčanog mišića kod kardiomiopatija, u virusnim miokarditisima ili kod masivne programirane ćelijske smrti (apoptoza). Srčana insuficijencija može nastati i u valvularnim i/ili kongenitalnim srčanim bolestima u kojima je srčani mišić oštećen dugim i ekstenzivnim hemodinamskim opterećenjem zbog valvularnih abnormalnosti ili srčanih malformacija.

Postoje bolesnici sa srčanom insuficijencijom koji imaju slične kliničke sindrome ali bez otkrivenih abnormalnosti u srčanoj funkciji. Kod nekih od tih bolesnika, normalno srce trpi iznenadno mehaničko opterećenje koje prevazilazi njegove kapacitete usled hipertenzivnih kriza, ruptуре aortnog kuspisa ili masivne plućne embolije. Srčana insuficijencija kod normalne miokardne funkcije postoji u hroničnim stanjima kod kojih oslabljeno punjenje komore nastaje usled mehaničkih abnormalnosti kao što su trikuspidna i/ili mitralna stenoza, konstriktivni perikarditis bez miokardnog udela, endokardna fibroza i neke forme hipertrofične kardiomiopatije (3).

1.1.1. Socio-epidemiološki podaci srčane insuficijencije

Broj pacijenata sa srčanom insuficijencijom raste eksponencijalno sa godinama starosti kao i broj novodijagnostikovanih slučajeva. Posle 60.-te godine starosti, srčana insuficijencija kao krajnji stadijum mnogih kardiovaskularnih bolesti (KVB), postaje čest problem. To je delimično posledica odnedavnog smanjenja mortaliteta od srčanih bolesti u mlađem životnom dobu, ali i posledica boljeg lečenja akutnog koronarnog događaja što omogućava da veći broj ljudi preživi duže i pored funkcionalnih srčanih poremećaja. I pored toga, 50% svih smrtnih slučajeva u starosti je vezana za KVB. Prevalenca srčane insuficijencije u Framingamskoj studiji između 6-te i 9-te dekade života bilo je od 0,5-5,5% kod muškaraca i 0,3-8,5% kod žena. Neke blaže forme srčane insuficijencije nisu detektovane tako da je prava učestalost viša, a za oba pola iznosi 1-10% (4).

Godišnja incidenca srčane insuficijencije u Framingamskoj studiji bila je 4 na 1000 kod muškaraca i 3 na 1000 kod žena starih 55-64 godina, a 54 na 1000 kod muškaraca i 85 na 1000 kod žena starih 85-94 godina. Praćenjem 30,000 osoba u Londonu identifikovani su svi pacijentu koji uzimaju diuretike zbog srčane insuficijencije/prevalenca 0,4% (5). Koristeći takvu dijagnozu srčane insuficijencije prevalenca je bila 0,06% kod mlađih od srčane insuficijencije, a 2,8% kod starijih preko 65 godina. Ekstrapolacija prijema u bolnicu zbog srčane insuficijencije u ovoj studiji dala bi broj od 120,000 prijema u bolnicu godišnje u Velikoj Britaniji. Ova brojka odgovara američkim brojkama od 585,000 otpusta iz bolnice godišnje gde je glavna dijagnoza bila srčana insuficijencija. Kongestivna srčana insuficijencija je jedna od glavnih uzroka prijema u bolnicu starih osoba i odgovorna je za značajan broj dana provedenih u akutnim bolnicama kod osoba ove životne dobi. Većina pacijenata, 80% primljenih zbog srčane insuficijencije su stare osobe, prosečna hospitalizacija je 17 dana i posle kratkog perioda često budu ponovo hospitalizovani. Ovaj poslednji trend ima tendenciju porasta što čini lečenje pacijenta sa srčanom insuficijencijom urgentnim pitanjem (6).

1.1.2. Etiologija hronične srčane insuficijencije

Do pre par decenija, mnogi kliničari su smatrali da je starost sama po sebi uzrok srčane dekompenzacije, a da je u osnovi kardiomiopatija ostarelog srca. Takođe se smatralo da minutni volumen opada sa životnom dobi. Međutim, postoji mnogo dokaza protiv takvog mišljenja i

trenutno je dobro poznato da se minutni volumen održava u miru i tokom napora kod normotenzivnih starih osoba koje nemaju srčane bolesti.

Obdukcijom starijih osoba koje su umrle sa i bez srčane insuficijencije otkrivena su srčana oboljenja u obe grupe. Najčešći patološki nalaz su bile ishemijske, hipertenzivne i valvularne bolesti. Ipak nekoliko različitih bolesti su bile povezane sa onima koji su umrli od srčane insuficijencije. Primećeno je nekoliko bolesti vezano za srčanu insuficijenciju: kalcifikantna aortna stenoza, kalcifikacija mitralnog anulusa, mukoidna degeneracija mitralne valvule (MV) i amiloidoza srca (7). Shodno tome srčana insuficijencija u poznijim godinama je posledica srčane bolesti. Bez obzira na to, druge studije na veoma starim srcima preko 90 godina su ukazale na normalne anatomske promene vezane za starost koje mogu da imitiraju srčanu bolest i dovedu do konfuzije i postavljaju dijagnozu kod graničnih slučajeva. Jedno od tih promena je sigmoidni septum što može pogrešno da se tumači kao asimetrična hipertrofija septuma koja se viđa kod opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije. Ovakva promena na izlaznom traktu leve komore kod starih je dokazano sa beznačajnim hemodinamskim posledicama. Druga promena je zadebljanje mitralne valvule koja može da se pogrešno tumači kao prolaps mitralne valvule.

Dakle, uzroci nastanka hronične srčane insuficijencije (HIS) mogu biti: koronarna bolest; hipertenzija - rapidno povišenje arterijskog pritiska bolesnika sa hipertenzijom renalnog porekla ili zbog prekida antihipertenzivne terapije kod esencijalne hipertenzije, može rezultovati srčanom dekompenzacijom; šećerna bolest; kardiomiopatije (dilatativna i hipertrofična); valvularna bolest srca; anemija- kod anemije potreba metaboličkih tkiva za kiseonikom može biti udovoljena samo povećanjem minutnog volumena. Takav porast može održavati zdravo srce; bolesno, preopterećeno, ali kompenzovano srce može biti nemoćno da adekvatno poveća zapreminu isporučene krvi ka periferiji. U tom smislu, kombinacija anemije sa prethodno kompenzovanim srčanim oslabljenjem može ubrzati nastanak srčane insuficijencije i dovesti do neadekvatne isporuke kiseonika perifernom tkivu; tireotoksikoza; hronično plućno srce; aritmije; infekcije; plućne embolije itd. Pored toga, aritmije kao uzrok nastanka srčane insuficijencije, pojačavaju štetne efekte iz više razloga:

- a) Tahiaritmija redukuje vreme komorskog punjenja i kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca može uzrokovati ishemijsku miokardnu disfunkciju;
- b) Disocijacija između atrijalne i komorske kontrakcije mnogih bradi i tahiaritmija rezultuje gubitkom mehanizma pretkomorske „booster“ pumpe, ali uz povišenje atrijalnog pritiska;

- c) Srčana svojstva mogu postati slabija zbog gubitka normalno sinhronizovane kontrakcije kod svih aritmija udruženih sa abnormalnim intraventrikularnim provođenjem;
- d) Značajna bradikardija udružena sa kompletnim AV blokom ili druge ozbiljne bradiaritmije redukuju minutni volumen ukoliko recipročno ne povećavaju udarni volumen.

Dakle, bolesnici sa plućnom vaskularnom kongestijom usled slabljenja leve komore podložniji su plućnim infekcijama od zdravih osoba, a takođe bilo koja infekcija može ubrzati srčanu insuficijenciju. Zatim, plućni embolusi mogu uticati na dalje povišenje plućnog arterijskog pritiska što dalje stvara ili intenzivira komorsku insuficijenciju.

Među podsticajne činioce nastanka srčane insuficijencije spadaju i: opterećenje krvotoka zapreminom tečnosti (transfuzija i infuzija tečnosti); smanjenje volumena krvi u cirkulaciji usled preterane primene diuretika; anemija, kada je hemoglobin ispod 50g/l, ili kod srčanih bolesnika kada je hemoglobin ispod 90g/l; poremećaj acido-baznog stanja i koncentracije elektrolita u krvi (kalijum, hloridi, magnezijum) (8).

1.1.3 Patofiziologija srčane insuficijencije

Polazeći od činjenice da je u pitanju stanje koje može da ima različite etiološke i anatomske karakteristike, fiziološkom dijagnozom hronične srčane insuficijencije se ističu dve osobine takvog srca - da je ono hronično obolelo i da više nije sposobno da svojim radom zadovolji metaboličke potrebe organizma. Najupadljivija posledica takve srčane slabosti je prisustvo povećanog volumena tečnosti i pritiska u krvotoku, koje uzrokuje stvaranje zastoja u plućima i na periferiji.

Parametri poremećenog punjenja srca su izmenjeni u hroničnoj srčanoj insuficijenciji: povećan je periferni i centralni venski pritisak (za razliku od šoknog stanja, kada je nizak), pritisak u desnoj pretkomori, desnoj komori, plućnoj arteriji, kapilarima arterije pulmonalis, plućnim venama, levoj pretkomori, enddijastolni pritisak u levoj komori, a takođe je povećan i ukupni volumen krvi i tečnosti u telu. Inače, punjenje srca zavisi od rastegljivosti leve komore, leve pretkomore, funkcije mitralne valvule, slobodnog perikardnog prostora, što u prvom redu označava dijastolnu funkciju srca (8, 9).

Same fiziološke i anatomske promene nemaju za posledicu srčanu insuficijenciju, ali kada se jave bolesti koje mogu da dovedu do srčane insuficijencije, promene vezane za starost mogu da

otežaju ili ubrzaju bolest. Tako da je prag za kliničke manifestacije i funkcionalne posledice srčane insuficijencije snižen kod starijih osoba (9).

U starosti se u patofiziologiji javljaju promene u dijastoli. Kao posledica toga smanjuje se rano punjenje komore i to se kompenzuje kontrakcijom pretkomore. Tahikardija kao reakcija na stres je smanjena kod starih, dok je reakcija after-loada na stres povećana kako kod dinamičkih i izometričkih napora.

Maksimalna snaga sistole tokom napora je smanjena kod starih što se vidi po manjem porastu EF. Između EF u miru i u naporu, ali izbog smanjenja dijastolnog volumena tokom napora udarni volumen se povećava. Neuroendokrine bolesti se takođe javljaju u starosti što se vidi po povećanoj koncentraciji atrijalnog natriuretskog peptida kod zdravih starih osoba kao i po većem porastu atrijalnog natriuretskog peptida kod starijih u odnosu na mlađe (10).

Iz prethodno navedenog se zaključuje da brojni patofiziološki mehanizmi dovode do nastanka hronične srčane insuficijencije od kojih se najčešće navode četiri:

1. Poremećaj u volumenu i pritisku punjenja srca (dijastolno opterećenje srca - *preload*);
2. Poremećaj u volumenu i pritisku pri pražnjenju srca (sistolno opterećenje - *afterload*);
3. Pad kontraktilne sposobnosti miokarda;
4. Izmene srčane frekvence, srčane aritmije i srčani blok.

Kod hronične srčane insuficijencije u kompenzatorne mehanizme spadaju tahikardija, aktivacija simpatikusa sa posledičnim povećanjem kontraktilnosti, dilatacija komora i hipertrofija. Pojačano oslobađanje kateholamina iz adrenergičkih nervnih vlakana i medule nadbubrega predstavlja neposredni kompenzatorni mehanizam koji nastupa nakon 30-tak sekundi. Nastaje α adrenergička stimulacija koja pojačava snagu kontrakcije i povećava tonus krvnih sudova, a samim tim povećava i dotok krvi u srce. Druga posledica je povećanje frekvence. Kateholaminska stimulacija predstavlja mač sa dve oštrice, jer se sem pojačanja kontraktilnosti povećava i vaskularni tonus u arteriolama, a samim tim se povećava i postopterećenje. Takođe, i tahikardija je energetski veoma skup mehanizam. Srčanu insuficijenciju karakteriše hronična tahikardija. Simpatička aktivacija procenjena koncentracijom natrijuma je kod starih pojačana u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji kako u miru, tako i u naporu. Pojačano je i izlučivanje atrijalnog natriuretskog hormona. Baroreceptorskom luku je potreban veći pad „efektivnog volumena“ da

bi se aktivirao kod starih ljudi, ali kada se aktivira dovodi do značajne vazokonstrikcije. Adrenergička stimulacija je kod starih manje efikasna zbog nishodne regulacije adrenergičkih receptora, naročito β_1 . Do aktivacije sistema renin - angiotenzin – aldosteron dolazi zbog smanjenja glomerulske filtracije. Smanjenje glomerulske filtracije je posledica “centralizacije” krvotoka, to jest preusmeravanja krvotoka ka mozgu i komornim arterijama. Sekretacija aldosterona je pojačana kako zbog dejstva angiotenzina II, tako i zbog česte retencije kalijuma. Aktivacija RAA sistema dovodi do retencije soli i vode. Porast cirkulišućeg volumena za oko 10-20 % doprinosi održanju minutnog volumena i poboljšanju perfuzije vitalnih organa kod umerene srčane insuficijencije povećanjem end-dijastolnog volumena. No, posledica navedenog kompenzatornog mehanizma je povećanje pritiska punjenja, što dovodi do pojave edema podizanjem venskog i kapilarnog pritiska proksimalno od insuficijentne komore. RAA osovina se u starosti ne menja. Kao reakcija na prividno smanjen volumen luči se ADH u višku kod starih osoba, te je kongestivna srčana insuficijencija kod starih češće udružena sa hiponatremijom nego što je to slučaj kod mlađih osoba (11, 12).

Progresivna dilatacija komora se tipično javlja na prelazu iz kompenzovane u dekompenzovanu fazu bolesti. Dilatacija neko vreme može da bude i koristan mehanizam kompenzacije, ali samo dok su Frank-Starlingovi mehanizmi suficijentni. Mehanizmi koji doprinose konačnoj nesposobnosti dilatiranog srca su ultrastrukturne promene tipa razdvajanja miofibrila i povećanje tenzije zida što ima za posledicu povećanje potrošnje kiseonika, što kod starih sa smanjenom koronarnom rezervom predstavlja dodatno opterećenje.

U toku kongestivne srčane insuficijencije dolazi do opadanja afiniteta hemoglobina za kiseonikom usled povećanog nakupljanja 2,3-difosfoglicerola, a takođe i zbog usporene cirkulacije i acidoze, što ima za posledicu povećano oslobađanje kiseonika u kapilarima.

1.1.4 Klinička slika srčane insuficijencije

U kliničkoj praksi su poznata dva tipa srčane disfunkcije: sistolna i dijastolna. Osnovna karakteristika sistolne disfunkcije je smanjen minutni volumen srca i smanjen volumen potrošnje kiseonika u plućima. Nastaje naprezanje zidova leve komore i dolazi do dilatacije i hipertrofije srca, što posledično dovodi do veće miokardne potrošnje kiseonika i energetskih zahteva. Pošto dilataciju i hipertrofiju srca ne prati srazmerno povećanje koronarnog krvotoka, nastaje relativna

koronarna ishemija, čak i ako nema organskih promena na koronarnim arterijama. Glavne kliničke manifestacije sistolne insuficijencije odnose se na smanjenu kontraktilnu snagu srca i praćena je slabošću, zamorom, smanjenom tolerancijom na napor i ostalim simptomima hipoperfuzije, dok se dijastolna srčana insuficijencija uglavnom ogleda u povišenju pritiska punjenja. Mnogi bolesnici, pogotovo oni koji imaju komorsku hipertrofiju i dilataciju, ispoljavaju abnormalnosti i kontrakcije i relaksacije zajedno (13).

Sistolna funkcija leve komore se najbolje procenjuje veličinom ejskione frakcije (EF) koja je normalno oko $EF = 60\%$, što predstavlja odnose između udarnog i enddijastolnog volumena leve komore, a sve vrednosti ispod 0,5 (50%) znak su insuficijencije leve komore.

Dijastolna srčana insuficijencija može biti posledica povećanog otpora u komorskom punjenju i smanjenog dijastolnog kapaciteta (konstriktivni perikarditis i restriktivna, hipertenzivna i hipertrofička kardiomiopatija), smanjenom komorskom relaksacijom (akutna ishemija miokarda) i miokardnom fibrozom i infiltracijom (restriktivna kardiomiopatija).

U zavisnosti od brzine kojom nastaje i od raspoloživog vremena za aktivisanje kompenzatornih mehanizama razlikuju se akutni i hronični oblik srčane insuficijencije.

Akutni oblici srčane insuficijencije (ASI) su: plućni edem, akutni respiratorni distress sindrom, kardiogeni šok, akutna egzacerbacija hronične srčane insuficijencije, dok hronična srčana insuficijencija (HSI) je tipična za bolesnika sa dilatativnom kardimiopatijom ili više valvularnom srčanom bolešću koje se razvijaju ili napreduju sporo. Akutna srčana insuficijencija je obično pretežno sistolna i naglo smanjuje minutni volumen, često rezultuje sistemskom hipotenzijom bez perifernih edema. Suprotno tome, kod hroničnih formi srčane insuficijencije arterijski pritisak se dugo održava normalnim ali je česta akumulacija edema.

Srčana insuficijencija se na osnovu težine bolesti prema NYHA klasifikuje na (14):

- KLASA I: bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija;
- KLASA II: postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, bolesnik se oseća dobro kada miruje ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje i palpitacije;
- KLASA III: bolesnik ima značajno ograničenje fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma;
- KLASA IV: pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi srčane insuficijencije prisutni u mirovanju, a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu.

1.1.5 Dijagnostika srčane insuficijencije

Stari pacijenti sa srčanom insuficijencijom mogu da imaju atipičnu kliničku sliku i često se kasno postavlja dijagnoza, zbog njihovih već poremećenih funkcionalnih sposobnosti. Dakle, dijagnoza je u osnovi klinička, i pošto je ovo stanje često, kliničar mora da razmišlja o srčanoj insuficijenciji kada su u pitanju i osobe mlađe životne dobi.

Kada već postoji anamneza o srčanoj bolesti, kombinacija razumljive anamneze, kliničkog pregleda i radiografskog snimka (RTG-a) srca i pluća, omogućavaju da se postavi sumnja na sindrom srčane insuficijencije (15).

Pored toga, skor Bostonske grupe predstavlja kombinaciju ocena subjektivnih, kliničkih i radioloških znakova, ali u gerijatrijskoj praksi na interpretaciju podataka značajno utiču pridružene bolesti, atipična klinička slika i učestalost komplikacija. Neobjašnjivo brz dobitak na težini ili dramatičan gubitak težine kao reakcije na diuretike mogu ukazivati na insuficijenciju srca, dok odsustvo svih simptoma ne isključuje srčanu insuficijenciju. Zlatni standard za dijagnozu srčane insuficijencije su „Framingham kriterijumi“, a da bi se postavila dijagnoza kongestivne srčane insuficijencije na osnovu ovih kriterijuma potreban je jedan glavni (*major*) i dva sporedna (*minor*) kriterijuma (Tabela 1) (15).

Tabela 1. Framinghamski kriterijumi za dijagnozu kongestivne srčane insuficijencije

GLAVNI KRITERIJUMI	SPOREDNI KRITERIJUMI
Paroksizmalna noćna dispneja	Edem ekstremiteta
Distenzija vena vrata	Noćni kašalj
Kreptacije	Dispnoja na napor
Kardiomegalija	Hepatomegalija
Akutni plućni edem	Pleuralni izliv
S3 galop	Vitalni kapacitet smanjen na 1/3 normalnog
Povišen venski pritisak (>16 cmH₂O)	Tahikardija (≥ 120 otk/min)

Pozitivan hepatojugularni refluks

Pored kliničkih znakova i simptoma bolesti, dijagnoza srčane insuficijencije postavlja se i na osnovu brojnih ispitivanja (15, 16):

- a. Fizikalni pregled - koji je kod starih specifičan koji je često u ležećem položaju, otežan, a i anamnestički podaci su nekada oskudni i teško ih je uopšte dobiti. Nalaz fizičkog pregleda bolesnika sa srčanom insuficijencijom zavisi od etiologije i stadijuma oboljenja. Bolesnici najčešće umorno leže ili sede u postelji, ali mogu biti i uznemireni, agitirani, cijanotični i oznojeni. Može da se javi subikterus. Koža bolesnika je hladna i vlažna: zapaža se nabreklost vratnih vena. Može da se javi edem u sakralnom predelu kod ležećih bolesnika, ali je češći edem donjih ekstremiteta. Postoji hepatomegalija. Vrh srca pomeren u levo ukazuje na uvećanu levu komoru, mada bi izrazita hipertrofija desne komore mogla da izazove pojačan udar vrha srca. Auskultacijom se čuju III i IV ton galopa. I pored toga što nema valvularne ni druge anatomske mane, često se čuje regurgitacioni mitralni i trikuspidni šum funkcione insuficijencije ovih ušća. Levo parasternalno podizanje međurebarnih prostora ukazuje na hipertrofiju desne komore, a proširena plućna arterija stvara impuls koji može da se palpira u drugom desnom međurebarnom prostoru, uz sternum. Iznad donjih delova pluća mogu da se čuju sitni vlažni šušnjevi i perkutorna tmulost ako postoji izliv u pleuralni prostor. Takođe, može i da nastupi ascites.
- b. Elektrokardiogram (EKG nalaz) - Koronarna bolest se manifestuje promenama Q i QS, i repolarizacionim abnormalnostima. Poremećaji ritma su često povezani sa srčanom insuficijencijom. Atrijalna fibrilacija se nalazi u 5-15% starih pacijenata i značajan je faktor rizika ne samo za srčanu insuficijenciju nego i za cerebrovaskularne incidente, naročito kada je povezano sa disfunkcijom komora. Dijagnoza hipertrofije leve komore je značajan znak za dijagnozu srčane bolesti (Slika 1). Ipak preciznost EKG kriterijuma za hipertrofiju leve komore se smanjuje sa godinama starosti jer se povećava anteroposteriorni (AP) dijametar toraksa (17);

- c. Holter EKG-a je značajan za otkrivanje ishemije kod starih osoba kod kojih ne može da se uradi test opterećenja. Pretkomorske i komorske aritmije jesu vrlo česte kod zdravih starih osoba i teško ih je interpretirati (18);
- d. Radiografija srca i pluća, pri čemu je na radiografskom snimku bolesno srce veliko, tzv. miopatsko srce je trouglasto i mlitavo. Zbog smanjenog tonusa miokarda ono leži na širokoj površini prečage kao mlitava kesa koja pri disanju menja svoj oblik. Uz takav nalaz, često na snimku se uočavaju i znaci plućne staze, kao što su zamagljenje srednjih plućnih polja, mrljaste senke u srednjim poljima pluća u obliku leptira, uvećanje hilusa i pleuralni izliv.
- e. Ehokardiografija - pomaže ne samo da se proceni u osnovi srčane insuficijencije već i da se proceni težina srčane insuficijencije i ejectiona frakcija. Određivanje EF je kritičan korak u proceni hemodinamskog tipa srčane insuficijencije. Ponekad EHO otkriva težak poremećaj funkcije leve komore kod naizgled asimptomatskih pacijenata. Zbog promena oblika grudnog koša ne može se sprovesti po istom standardu kao kod mlađih. Tada se mora primeniti invazivni pregled kao transezofagealni ehokardiogram (TEE) (19);
- f. Dopler ehokardiografija- Normalne ehokariografske varijable naročito debljina i masa leve komore, veličina aorte i atrijuma i debljina valvula menjaju se sa godinama starosti kod zdravih osoba iako kod nekih starijih žena može da se vidi mala hiperkinetička leva komora. Parametri dijastolnog punjenja E/A menjaju se značajno u starosti. To je posledica atrijalnog doprinosa punjenja komora. Interpretacija svih podataka kada se nađu u bolesti je teška jer mogu da imitiraju normalne promene vezane za starenje. U ovakvim slučajevima postoji kumulativni efekat starenja i bolesti na dijastolnu funkciju. Nasuprot tome, pseudonormalizacija E/A u smislu da počinje da liči na E/A kod mlađih osoba je patognomničan za povećan pritisak punjenja i volumen kao posledica loše sistolne funkcije. Nekada takva slika može privremeno da bude uzrokovana lošom funkcijom pretkomora nakon konverzije iz atrijalne fibrilacije u sinusni ritam. Valvularna regurgitacija i gradijenti mogu se odlično proceniti kod pacijenata sa mitralnom i aortnom bolesti (20);
- g. Hematološki testovi i biohemijske analize koje uključuju ispitivanje renalne funkcije, glikemiju, funkciju jetre i tireoidni status;

- h. Kardiološki enzimi (ako postoji sumnja na nedavni infarkt miokarda);
- i. Radioizotopska ispitivanja srca;
- j. ERGO test (ergometrijska ispitivanja);
- k. Kateterizacija srca;
- l. Biopsija miokarda (kod suspektnog miokarditisa).

Slika 1. Elektrokardiogram (EKG) - Hipertrofijska bolest srčanog mišića: leva ventrikularna hipertrofija



1.2. FIZIOLOŠKE PROMENE KARDIOVASKULARNOG SISTEMA U STAROSTI

1.2.1. Starenje srca

Promene povezane sa procesom starenja u fiziologiji srca javljaju pre svega na ćelijskom, ekstracelularnom i nivou celog srca. Apoptotički ili nekrotični putevi mogu biti odgovorni za progresivan gubitak miocita sa godinama (46, 47).

Smanjen periferni otpor u krvni sudovima i uvećan *afterload* dovode do povećane potrošnje kiseonika, energetskog deficita i oksidativnog stresa [8-10]. U pokušaju da se normalizuje opterećenje na zid leve komore (LV), u tako izmenjenim uslovima nastaje ili smrt miocita ili dolazi do hipertrofije preostalih miocita (48, 49), do proliferacije srčanih fibroblasta ali i do intersticijalne fibroze. Posledično, ove promene mogu dovesti do hipertrofije leve komore, smanjenje komorske relaksacije i dijastolne disfunkcije (50).

Iako sistolna funkcija srca ostaje relativno očuvana kod starijih osoba, kontraktilnost srčanog mišića može biti oštećena tokom ponavljanja ovakvih situacija. Smatra se da ove navedene morfološke i funkcionalne promene srca doprinose rasprostranjenosti srčanih bolesti sa očuvanom ejectionom frakcijom pri starenju stanovništva.

Fiziološke i biohemijske studije (I) su pokazale da starenje miokarda odlikuje promena u kontraktilnom svojstvu srca, slično onom primećenom nakon pritiska preopterećenja hipertrofija kako leve i desne strane komore. Na toj osnovi je postulat da sa starenjem, srce razvija umeren stepen hipertrofije (51). Međutim, proširenje miocita sa godinama prevazilazi rast kapilarne mreže, a sa smanjenjem gustine kapilarne mreže u miokardu je i posledica veće udaljenosti za odvijanje difuzije kiseonika i prenošenja do mišićnih ćelija.

Studije na životinjama ukazuju da, uprkos prisustvu ožiljaka miokarda u zidu komore, koronarni protok krvi ostaje relativno konstantan kod starijih životinja, a smanjenje nastaje samo pod stresnim uslovima i da promene uzrokovane starenjem povezane sa promenama u microvaskulaturi mogu dovesti do značajnog gubitka ćelija u tkivu (52).

Pored toga, normalnim procesom starenja organizma, nastaje i gubitak mišićne mase koji se pripisuje preferencijalnoj atrofiji mišića, tj. brzih mišićnih vlakana tipa II, između treće i sedme

decenije života, pri čemu nastaje smanjen poprečni presek mišića (53). Krajnji rezultat toga je promena brzih u spora vlakna mišića, povećavajući procenat sporih vlakana tipa I.

Kod promena mišićnog sastava i aerobni kapacitet opada (54). Kod zdravih osoba starijih od 60 godina, i maksimalna potrošnja kiseonika (VO_{2max}) se smanjuje i to za 10% -15% po dekadi života, što je u korelaciji sa starenjem, gubitkom mišićne mase i aerobni kapaciteta. Podaci iz literature navode i činjenicu da, starenjem, da su ove promene na ćelijskom nivou prethode izmenjenom energetsom metabolizmu kao rezultat smanjene mitohondrijalne aktivnosti, sugerišući da proces starenja može predstavljati prilagođavanje smanjenoj dostupnosti energije (55, 56).

1.2.2. Srčana insuficijencija u starosti

Grupa starih pacijenata sa SI ne samo da je velika već se i razlikuje u mnogo aspekata od mlađih pacijenata. Kod starih na patofiziologiju srčane insuficijenciju utiču procesi starenja. Uz to funkcionalne posledice srčane insuficijencije mogu da se dobiju na već slabu i iscrpljenu osobu kod koje su simptomi često atipični ili ih i nema. Zbog ovih drugih efekata kombinovanih sa selektivnim preživljavanjem starih pacijenata sa manje teškom srčanom insuficijencijom proporcija starih sa srčanom insuficijencijom, ali sa očuvanom ejectionom frakcijom (EF) je veći nego kod mlađih. Ove razlike imaju uticaja na kliničku sliku i prognozu. Kao i kod mlađih klinički tok srčane insuficijencije kod starih osoba karakteriše loša prognoza. Shodno tome ohrabrujuće je da se primeti da trenutne terapijske sheme ne samo da mogu da poprave prognozu već i da smanje simptome i omoguće bolji kvalitet života. Pošto je SI hronično stanje, strategije praćenja su važne i dokazano je da popravljaju funkcionalni status i dovode do značajnih smanjenja komplikacija i smanjenja stope hospitalizacije. Ovo poboljšanje lečenja SI ima i ekonomske implikacije pošto je ovaj sindrom još uvek jedna od glavnih dijagnoza za hospitalizaciju starih pacijenata. Stoga se srčana insuficijencija može smatrati pravim gerijatrijskim problemom i izazovom za gerijatre i gerijatrijske timove (57).

Danas je jasno da je starenje važan faktor za razmatranje kada govorimo o srčanom remodeliranju (57). Većina pacijenata obolelih od najtežih kardiovaskularnih bolesti, uključujući srčanu insuficijenciju (SI), pripada zapravo starijoj populaciji. Međutim, kada govorimo o tačnim razlozima češćeg nastanka SI u gerijatrijskog populaciji, nameću se brojne dileme. Jedan od razloga nastanka ovih dilema je svakako slaba zastupljenost gerijatrijske populacije u osnovnim i kliničkim istraživanjima, jer za temeljno razumevanje starenja sa fiziološkog i patološkog gledišta potrebna je odgovarajuća dužina trajanja istraživanja, koja je limitirajući faktor u kliničkim studijama u gerijatriji (58).

Pod uticajem samog procesa starenja kao fiziološkog procesa, dakle, nastaju promene na ćelijskom i vanćelijskom nivou u srcu. Međutim, ove promene same po sebi ne mogu uvek doprineti nastanku suštinskih promena u kardiovaskularnom sistemu. Poslednjih godina se sve više pominju promene u sastavu srčanog ekstracelularnog matriksa koji je zapravo statička podrška kardiomiocitima, a koje se dešavaju sa procesom starenja i u disfunkciji srca u starosti. Nikako ne treba zanemariti povećan periferni vaskularni otpor u starijoj populaciji samostalno i u kombinaciji sa različitim komorbiditetima, koji mogu biti pokretači remodelovanja srčanog mišića (59). O komorbiditetima ali i o potencijalnim fibroznim putevima kao značajnim činiocima pri nastanku, toku i prognozi srčane insuficijencije kod starih osoba treba voditi računa, i razmišljati u pravcu novih terapijskih strategija kada je u pitanju lečenje hronične srčane insuficijencije. Kao važni činioci i uzročnici kardiovaskularnih ali i mnogih drugih poremećaja i bolesti, pominju se i disregulacija imunskog, endokrinog i neurohumoralnog sistema u toku starenja organizma.

1.3. ANATOMSKE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE ŠTITASTE ŽLEZDE

Štitasta žlezda je prva žlezda sa unutrašnjim lučenjem koja nastaje u embrionu. Sa rastom i izduživanjem embriona, kaudalno i napred, formiraju se na prednjoj strani vrata krajem sedme nedelje starosti embriona, režnjevi štitne žleude, a u medijalnoj liniji postaje izražen most isthmus koji spaja režnjeve. Nekad je to tkivo znatno više zastupljeno i gotovo kod 50% osoba formira i dodatni, *lobus pyramidalis*. Ako tokom embrionalnog razvoja, tkivo štitaste žlezde "zaostane" na putu spuštanja i pomeranja napred, formira se aberantno tkivo štitaste žlezde koje može da se dijagnostikuje na korenu jezika, na vratu ili u sredogrudju, obično u dečjem uzrastu ili u pubertetu. Međutim, ako aberantna tiroidea ne pravi smetnje i kod starijih osoba je moguće potvrditi aberantno postavljeno tkivo štitaste žlezde, pa čak i agenezu dela ili celog režnja tiroidee (21).

Režnjevi štitaste žlezde su konusnog oblika promera 5x3x2 cm a ukupne zapremine od 15 do 30 grama kod odrasle osobe, zavisno od pola i starosti. Sa godinama zapremina tkiva se smanjuje (22). Konveksne, anterolateralne površine režnjeva su pokrivene sternotireoidnim, sternohiodnim i omohiodnim mišićima, a donje i lateralne delove pokrivaju prednje strane ivica sternokleidomastoidnih mišića.

Štitasta žlezda je veoma dobro prokrvljena. U bazalnim uslovima imma relativan protok oko 50ml/min, tačnije 5ml po svakom gramu tkiva, što predstavlja 1% minutnog volumena. Arterijska krv dospeva donjim i gornjim tiroidnim arterijama (aa thyreoidaea inferiores et aa thyreoidaea superiores). Gornje tiroidne arterije su prve grane spolajšnje karotidne arterije (a.carotis externa). Svaka od njih deli se na prednju i zadnju granu. Prednje grane prate medijalni deo režnjeva, prema gornjem polu prelaze napred i prave anastomoze sa arterijama isthmusa. Zadnje grane prate bočne bočne i zadnje delove žlezde, a na gornjkladnim oščupolovima režnjeva se anastomozuju sa donjim tiroidnim arterijama. Donje tiroidne arterije polaze iz tirocervikalnog stabla, tj indirektno iz a.subclaviae, dele se u donju i zadnju granu i irigiraju donje polove žlezde kao i paratireoidne žlezde. Nekada je prisutna i a.thyreoidaea ima koja prelazi prednjom stranom dušnika i na isthmusu se anastomozuje sa donjim granama donjih tiroidnih arterija.

Venski krvotok je obezbeđen venskim spletom na prednjoj strani vrata. Gornja i srednja tireoidna vena se ulivaju u v.jugularis interna, a donja tireoidna vena u v.innominata.

Limfotok tireoidee je usmeren ka dubokim limfnim žledama vrata ka ductus thoracicusu.

Perfuzija tireoidee starije, normotenzivne osobe regulisana je osetljivim homeostatskim mehanizmima. Intenzitet metaboličkih procesa u ćelijama štitaste žlezde i protok krvi u njoj, u pozitivnom su skladu. Poznato je da periarteriolarne pH, tj parcijalni pritisak CO₂, značajno doprinosi protoku krvi kroz žlezdu. U stanjima acidoze, protok krvi se povećava. Pojačani tonus simpatičkog dela vegetativnog nervnog sistema, dovodi do suženja krvnih sudova i porasta otpora protoku krvi. Tonus arterija moduliran je i sistemom renin angiotenzin. Nema podataka koji se odnose na eventualno smanjenje dotoka arterijske krvi u štitastu žlezdu, kod starije osobe, ali svi činioci koji menjaju, zid krvnih sudova i hemodinamske osobenosti u celini, doprinose promeni prokrvljenosti štitaste žlezde.

Reološka svojstva krvi znatno utiču na protok. Dehidracija, povećanje viskoznosti, porast koncentracije fibrinogen u krvi, pojačana agregacija trombocita kao i povećanje broja ćelijskih elemenata, značajno smanjuju protok.

Arterioskleroza koja, pre svega, zahvata veće arterije kao i suženja arterija ateromatoznim pločama, posledično povećavaju razliku pritiska distalno od mesta suženja što rezultuje hipoksijom tkiva, a to za stariju osobu predstavlja hemodinamski stres.

Vezivno tkivo kapsule prožima tkivo štitaste žlezde i deli ga na manje celine, režnjiće (lobuli) sve do meškova, folikula, ispunjenih koloidom. Između tireoidnih meškova nalaze se vezivne pregrade, a u vezivnom tkivu interfolikulskih prostora dokazano je postojanje krvnih i limfnih sudova, limfocita i makrofaga. U vezivnom tkivu, između bazalne membrane i lumena, smeštene su svetle ili C ćelije, elipsoidnog oblika, krupnije od folikulskih. Smatra se da su oneneuralnog, tj neuroektodermalnog porekla bogate sekretornim granulama, a pripadaju APUD sistemu (amine precursor uptake and decarboxylation). APUD ćelije karakteriše ektoپیčna produkcija peptidnih hormona. U njima je deponovan kalcitonin, što se može dokazati metodom fluorescencije i tehnikom imunoperoksidaze.

Folikul ili mešak je anatomski jedinica organizovanja štitaste žlezde. Meškovi rastu do 35. godine, a zatim se postepeno ali progresivno smanjuju. U stanjima hipertireoze epitelijalne

ćelije su vokalubičaste, a šupljina meška sadrži veoma malo koloida, dok obrnuto, u stanjima smanjenja rada štitaste žlezde, epitel je pljosnat a između apikalnih delova tireoidnih epitelijalnih ćelija, u šupljini meškova, ima veoma malo koloida. Koloid je providna homogena masa koja sadrži najznačajniji glikoproteid tireoideje, tireoglobulin (Tg), makromolekul u kojem se deponuju i čuvaju jodotironini hormonske i nehormonske aktivnosti.

Elektronskom mikroskopijom dokazano je da ćelije meškova imaju dvoslojnu bazalnu membranu. Prisustvo pora na endotelu kapilara omogućava blizak, neposredan odnos bazalne membrane i kapilara. Imunohistohemijskim metodama dokazano je, pri normalnoj polarnosti ćelija prisustvo značajnih količina enzima tireoidne peroksidaze i drugih H_2O_2 generišućih enzima koji katalizuju složene procese jodinovanja tironina, odnosno, organifikovanja joda.

Sve aktivnosti epitelija epitelijalnih ćelija tireoideje zahtevaju utrošak energije, a za većinu ćelijskih aktivnosti izvor energije je adenzin trifosfat, ATP. Molekul ATP sastoji se od adenina, riboze i tri fosfatne grupe, negativnog naboja, međusobno povezano sa dve kovalentne, visokoenergetske veze, koje kada hidrolizuju, oslobađaju po 30 kilodžula po molu ATPa. Jedro ćelije smešteno je pri bazi, a receptori za tireoidne hormone u svim ćelijama, koje su osetljive na delovanje istih, nalaze se na jedru.

1.4. SUBKLINIČKA TIROIDNA DISFUNKCIJA

Danas, subklinička tiroidna disfunkcija ili «blaga» tiroidna bolest je čest poremećaj, uglavnom kod osoba srednjeg i starijeg životnog doba. 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. I dalje postoje kontroverzna mišljenja u vezi definisanja, kliničkog značaja, potrebe za brzom dijagnostikom i lečenjem subkliničke tiroidne disfunkcije. Subklinička tiroidna disfunkcija (SCTD) karakteriše se vrednostima slobodnog serumskog trijodtironina (T3) i tiroksina (tetrajodtironina, T4) u okviru granica referentnih vrednosti, uz nenormalne vrednosti TSH. 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. 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 (23-26).

1.5. SUBKLINIČKA HIPOTIREOZA

Subklinička hipotireoza se definiše kao stanje blagog do umerenog slabljenja funkcije štitaste žlezde, koje se karakteriše normalnim nivoima tiroidnih hormona u serumu (fT4 i fT3) uz blago povišene koncentracije TSH. Po mišljenju nekih stručnjaka 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) (23, 24). Zapravo, subklinička hipotireoza je najranija faza smanjenja funkcije štitaste žlezde. Prema literaturnim podacima, prevalenca subkliničke hipertireoze je od 0,6 do 2,4%, a progresija subkliničke hipertireoze u klinički manifestnu hipertireozu je od 5 do 8% godišnje, u zavisnosti od etiologije. Tokom pet godina subklinička hipertireoza će se razviti u kliničku formu kod 9% bolesnika sa Gravesovom bolesti, u 21% sa polinodoznom strumom i kod 61% obolelih od toksičnog nodusa.

Etiologija subkliničke hipotireoze je ista kao i etiologija izražene kliničke hipotireoze (23, 25, 26). Uzroci subkliničke hipotireoze mogu biti različiti. Kao faktori rizika se pominju pozitivna porodična anamneza za autoimune bolesti tireoideje u porodici, udružene autoimune bolesti, Down sindrom i Turnerov sindrom. 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. Zatim, povišen TSH u subakutnom tiroiditisu, postporođajnom tiroiditisu, bezbolnom tiroiditisu, povreda tireoideje: parcijalna tiroidektomija ili neka druga hirurška intervencija na vratu, terapija radioaktivnom J, terapija zračenjem vrata ili glave, 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 su takođe neki od uzroka nastanka. U literaturi se navode i drugi etiološki činioci: neadekvatna supstituciona terapija kliničke hipotireoze (nedovoljna doza levotiroksina, interakcija sa drugim lekovima npr. gvoždje, kalcijum karbonat, holestiramin, vlakna, povećan klirens T4 npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, malapsorpcija); tiroidna infiltracija (amiloidoza, sarkoidoza, hemohromatoza, Riedel tiroiditis, cistinoza, SIDA, primarni tiroidni limfom); toksične supstance, industrijski agensi; mutacije gena za TSH receptor.

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 (28). Hemoterapija, takođe, može dovesti do hipotireoze. Primena tamoksifena može da poveća rizik za nastanak autoimunog tiroiditisa, kod žena lečenih od karcinoma dojke (27). 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) (31). 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 (29). Postpartalni period karakteriše povećan rizik za razvoj subkliničke ili klinički ispoljene hipotireoze (30).

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 (26).

Samo trajni ili progresivni subklinički hipotireoidizam 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 (32). Dijagnoza subkliničke hipotireoze se postavlja na osnovu serumskih koncentracija TSH, a promena vrednosti koncentracije TSH, tokom hipotalamusnog TRH testa, potvrđuje početnu, blagu, subkliničku hipotireozu.

Simptomi tj. tegobe koje osoba navodi su oskudni, a i objektivni nalaz tj. znaci su oligosimptomatski. Odluka da li započeti lečenje subkliničke hipotireoze uglavnom zavisi od procene kliničkih simptoma i znakova bolesti. Pacijenti sa subkliničkom 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. Po mišljenju nekih stručnjaka (23, 32) 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). Zato je neophodno proveravati vrednost TSH i posle 6 do 12 meseci, kako bi se potvrdilo da se radi o trajnoj subkliničkoj 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.

Lečenje se savetuje samo kod trajnih i progresivnih oblika subkliničke hipotireoze terapija se ne uvodi rutinski. Kod pacijenata sa vrednostima TSH većim od 10 mIU/L, primenjuje se supstituciona 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 (33).

1.6. FIZIOLOŠKE PROMENE ŠTITASTE ŽLEZDE SA STARENJEM

1.6.1. Proces starenja

Sa biološke tačke gledišta starost se karakteriše poremećenom homeostatskom funkcijom, opadanjem psiho-fizioloških adaptativnih kapaciteta, kao i promena u biološko-molekularnim funkcijama. Promene genoma rezultuju funkcionalnim ispadima ćelija, dok nusprodukti metabolizma ćelija kao što su slobodni radikali dovode do oštećenja genoma.

Membranska hipoteza starenja objašnjava da to nije specifičan proces, već direktan nastavak sazrevanja svih tkiva. Oksidativno oštećenje membrana vodi stvaranju i oslobađanju ostalih oksidativnih agenasa, peroksida i aldehida koji mogu direktno menjati gensku ekspresiju. Takođe, promene u jonskoj izmeni kroz membranu jedra mogu ugroziti adekvatnu diferencijaciju ćelije. Prema tome membrana može biti kritično mesto za oksidativna oštećenja, što vodi nepravilnoj ekspresiji gena i dediferencijaciji (34).

1.6.2. Subkliničke manifestacije hipo-funkcije štitne žlezde u starosti

U starijoj životnoj dobi štitne žlezde karakteristična je odsutnost jasnih kliničkih manifestacija hipo-/hiper-tiroidizma (35). Dok su bolesti štitne žlezde u mlađoj životnoj dobi češće kod žena, sa starošću, pogotovo preko 80 godina starosti, učestalost oboljevanja od štitne žlezde se izjednačuje među polovima (36). Takođe je češća pojava karcinoma štitne žlezde u odnosu na mlađu dobnu grupu.

Subklinička hipotireoza se definiše normalnim vrednostima fT4 i povišenim vrednostima TSH (vrednosti TSH se povećavaju sa starošću) (37, 38). Prevalenca pojave subkliničke forme

hipotireodizma je od 3 do 16% kod osoba starijih od 60 godina (39). Dok se u starijoj životnoj dobi jasno ispoljena klinička hipotireoza manifestuje poremećajem pažnje, koncentracije, pamćenja, govora i poremećajem izvršnih funkcija, subklinička hipotireoza u starijoj životnoj dobi je povezana često samo sa manjim kognitivnim oštećenjem, i ovo stanje ne utiče bitno na smanjenje ukupnog mortaliteta. Međutim, rizik za nastanak kardiovaskularnih (KV) bolesti ili smrti od KV bolesti se povećava ukoliko su vrednosti TSH ≥ 10 mIU/l (prema studiji koja nije bila ograničena samo na pacijente starije od 65 godina) (40). Dok kod starijih muškaraca starijih u većoj meri se smanjuje fT3, dok se TSH manje menja, kod starijih žena fT3 se sa starenjem manje menja, dok češće dolazi do porasta TSH (41).

Blaga hipofunkcija štitine žlezde je povezana sa produženom dužinom života (42).

U starosti dolazi do slabijeg odgovora TSH na lučenje TRH iz hipotalamusa. Takođe se gubi i cirkadijalni ritam (gubitak noćnog skoka) sekrecije TSH u starosti.

Sindrom niskog T3 hormona označava pojavu niskih vrednosti T3 pri normalnim serumskim vrednostima fT4 i TSH, što se javlja kao rezultat smanjenja aktivnosti 5' monodejodinaze te smanjene konverzije T4 u T3 hormon. U tom slučaju aktivnost kardiomiocita se nalazi pod uticajem male količine serumskog T3 hormona koga proizvodi sama štitna žlezda, što praktično vodi kliničkoj slici klasične hipotireoze (43). Smanjena funkcija T-hormona na nivou kardiomiocita proizilazi iz nekoliko mogućih mehanizama: 1. smanjena produkcija T3 hormona i/ili povećana degradacija T3 hormona usled inhibicije aktivnosti tip 1 ili tip 2 dejodinaze i/ili povećane aktivnosti tip 3 dejodinaze; 2. Smanjeno preuzimanje T-hormona i/ili povećana degradacija T3-hormona u srčanom tkivu; 3. Promena u membranskim transporterima T-hormona; i 4. Poremećen signalni mehanizam koji vodi promenama u jedarnim receptorima za T-hormone (44). Hipotireoza potstiče miokardnu fibrozu stimulisanjem fibroblasta (45).

1.7. TIROIDNI HORMONI I KARDIOVASKULARNI SISTEM

Normalno, štitna žlezda luči levotiroksin (T4) i trijodtironin (T3) prema klasičnom povratnom mehanizmu, pod kontrolom tireostimulišućeg hormona, tirotropina (TSH) koga luči hipofiza pod uticajem tireotropnog rilizing hormona (TRH) iz hipotalamusa. Međutim, iako je T3 pravi aktivni hormon, štitna žlezda u ogromnoj većini pre svega T4 (oko 85%) da bi se u perifernim tkivima (jetra, bubrezi, skeletni mišići, ali ne i kardiomociti) uz pomoć enzima 5'-monodejodinaza T4 pretvorio u aktivni T3 (60).

Tiroidni hormoni utiču na kardiovaskularni sistem direktnim delovanjem na srce i krvne sudove, kao i uticajem na profil lipida i aterogenezu. U ispoljenoj hipotireozi, kardiovaskularnu funkciju karakterišu povećana vaskularna rezistencija i usporena srčana frekvencija (61, 62). U subkliničkoj hipotireozi postoji poremećaj sistolne i dijastolne funkcije leve i desne komore. Skorašnja istraživanja su pokazala postojanje pozitivne korelacije između koncentracije TSH i ukupnog i LDL holesterola. Takođe je pokazano da subklinička hipotireoza predstavlja indikator rizika za nastanak ateroskleroze i koronarne bolesti (63).

Osobe koje imaju povišen TSH su u odnosu na one sa normalnim nivoom TSH gojaznije, imaju povišen pritisak, povišen holesterol, posebno LDL, nizak HDL, povišene trigliceride. Zbog toga je njihov rizik od ateroskleroze povećan.

Efekti T3 na kardiomiocite i mišićne ćelije sistemske vaskulature se ostvaruju na dva nivoa (64):

- i. Genomski, jedarni efekat- T3 ostvaruje efekat tako što ulazi u ćeliju i u njoj se vezuje za tiroidne receptore u jedru (TRs), koji se potom vezuju za „elemente odgovora hormona štitne žlezde“ (TREs) u promotornim regionima pozitivno regulisanih gena (alfa-miozinski lanci, sarkoplazmatski retikulum Ca²⁺-ATP-aza, Na⁺/K⁺-ATP-Aza, beta1-adrenergički receptor, atrialni natriuretski hormon, voltaža-zavisni K⁺-kanali. U slučaju da nema dovoljno hormona štitine žlezde, u hipotireozi, ovaj efekat izostaje, pa se previše proizvodnja negativno regulisanih gena (beta-miozinski teški lanci, fosfolamban, adenilil-ciklaza katalitičke subjedinice, tireoidni receptor alfa1, Na⁺/Ca²⁺ razmenjivač) (65); ovi efekti su spori;

- ii. Ne-genomski, ne-jedarni efekat- ostvaruje se uticajem T3 hormona na: razne ćelijske jonske kanale (Na⁺, Ca²⁺, K⁺), aktin polimerizaciju, adenin nukleotid translokator 1 u mitohondrijalnoj membrani, endotelijalnu nitro-oksid sintetazu, kao i na brojne signalne puteve u ćelijama srca i glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova; ovi efekti su brzi (66).

Na hemodinamskom nivou, hormoni štitne žlezde smanjuju sistemski vaskularni otpor, a time i krvni pritisak, povećavaju puls u miru, povećavaju kontraktilnost leve komore i minutni volumen srca (67). Pad krvnog pritiska aktivira sistem renin-angiotenzin-aldosteron dovodeći do povećanog apsorpcije Na⁺ na nivou tubula. Takođe, T3 normalno potstiče produkciju eritropoetina, povećavajući broj eritrocita. Sveukupno, hormoni štitne žlezde u eutireozi vode povećanju volumena krvi i preload-u. U hipertireozi, minutni volumen se uvećava za 50-300%, a u hipotireozi minutni volumen srca se smanjuje za 30-50%. U hipotireozi smanjena je T-hormonima promovisana relaksacija glatkih mišićnih ćelija (uticajem na jonske kanale, endotelijalnu nitro-oksid sintetazu i vazodilatatorni peptid adrenomodulin, što vodi smanjenju arterijske komplijanse, uvećanju sistemske vaskularne rezistencije i povećanju dijastolnog krvnog pritiska (68). Kako je u hipotireozi u isto vreme minutni volumen srca mali, pulsni pritisak (razlika između sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska) je mali, konvergentan. Pri tome je nivo renina u serumu nizak (izostaje aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema od strane T-hormona) te je ovaj tip dijastolne hipertenzije u hipotireozi natrijum (so)-senzitivna. Smanjenju minutnog volumena srca i preloada kod hipotireoze doprinose i odsustvo promovisanja sinteze natriuretskog peptida i eritropoetina od strane T-hormona. To objašnjava i pojavu normohromne, normocitne anemije kod trećine bolesnika sa hipotireozom) (69).

Hormoni štitne žlezde utiču i na električni deo srca. U hipertireozi postoji tahikardija, sklonost ka atrijalnoj fibrilaciji i sklonost ka razvoju hipertrofiji miokarda leve komore i posledičnim aritmijama. U hipotireozi se javlja usporen srčani rad, a postoji sklonost ka ventrikularnim aritmijama (70).

Zajedno sa drugim faktorima rizika kao što su srčane bolesti u porodici, pušenje, stres, fizička neaktivnost, povišen šećer oni čine da se kod njih ranije razvije angina pectoris i infarkt miokarda. Dakle, osobe sa subkliničkom hipotireozom imaju povišen kardiovaskularni rizik (71, 72) odnosno, povećan je kardiovaskularni morbiditet i učestalost disritmija i demencije.

Međutim, ne postoji stroga veza između visine TSH i rizika jer deluju i brojni drugi faktori. Pošto je subklinička hipotireoza povezana sa većim rizikom od kardiovaskularnih bolesti preovladavaju stavovi da lečenje treba da se započne ne čekajući da hormoni T3 i T4 padnu. Pošto većina njih nikada ne dobije hipotireozu stavovi lekara vezani za lečenje ovih pacijenata nisu usaglašeni.

1.7.1. Hipotireoza i popuštanje srca

Kliničke manifestacije hipotireoze na nivou KV sistema obuhvataju najčešće bradikardiju, blagu (dijastolnu) hipertenziju, konvergentan krvni pritisak (mali pulsni pritisak), nepodnošenje hladnoće i zamor. Izražena forma hipotireoza (kod 3% odraslih žena) manifestuje se povećanjem sistemske vaskularne rezistencije, smanjenom kontraktilnošću miokarda, smanjenim minutnim volumenom srca, ubrzanom aterosklerozom, i koronarnom bolešću arterija. U faktore rizika za kardiovaskularne bolesti koji postoje u hipotireozu ubrajaju se: smanjena kontraktilnost miokarda i poremećena dijastolna funkcija srca, povećana sistemska vaskularna rezistenca, odnosno smanjena aktivnost endotel-zavisnog faktora relaksacije, EDRF, povišene vrednosti serumskog holesterola, povišene serumske vrednosti C-reaktivnog proteina i povišene vrednosti homocisteina. (73). Hipotireoza vodi produženju QT intervala i time i sklonosti ka ventrikularnim aritmijama (74). Jedna od karakteristika hipotireoze jeste poremećena relaksacija miokarda, tačnije usporenje izovolumetrijske relaksacije, koje nastaje usled smanjene ekspresije (pozitvno) gena za Ca²⁺-ATP-azu i povećane ekspresije (negativno) gena za fosfolamban i posledičnih promena u Ca²⁺intra-ćelijskom protoku u nedostatku T3 hormona. Hipotireoza potstiče miokardnu fibrozu stimulisanjem fibroblasta (75). U hipotireozu se javlja i manji perikardni i pleuralni izliv sa bogatim proteinskim procentom.

Po svojim fiziološkim efektima na KV sistem, hipotireoza i srčana insuficijencije imaju slične efekte- u oba slučaja se javljaju smanjenje kontraktilne funkcije srca i minutnog volumena srca, kao i poremećaj na nivou genske ekspresije. Smanjene serumske vrednosti T3 prema nekim izveštajima, snažniji je prediktor ukupnog mortaliteta i kardiovaskularnog mortaliteta nego starost, ejekciona frakcija leve komore ili lipidemija (76, 77). Promene na KVS sistemu nastale kod hipotireoze su većim delom reverzibilnog karaktera.

Na mišjem modelu je pokazano da kod srca u starosti postoji smanjenje srčanog rada iz više razloga, a pre svega zbog poremećaja oksidacije masnih kiselina. U tim uslovima srce prelazi na manje efikasan proces dobijanja energije putem oksidacije karbohidrata (npr. laktat, glukoza, piruvat). Na mišjem modelu srca u starosti je pokazano da sa tretmanom hormonima štitne žlezde dolazi do obnavljanja procesa oksidacije masnih kiselina i poboljšanja funkcije srca u celini. (78). Međutim, u hipotireozu se registruje smanjena energetska efikasnost i čovekovog srca. Naime, pozitivskom emisionom tomografijom (sa obeleženim ^{11}C acetatom) je registrovana smanjena potrošnja kiseonika od strane srca kod bolesnika sa hipotireozom, i to u većoj meri nego što se očekuje samo poremećenog oksidativnog mehanizma (79).

Smatra se da oko 30% pacijenata sa popuštanjem srca imaju niske serumske vrednosti T3 (80, 81). Postoji čak povezanost sa stepenom smanjenja serumskog nivoa T3 hormona i stepena NYHA funkcionalne klase popuštanja srca (82). Kod bolesnika sa hroničnom formom SI, čak i blago povišene serumske vrednosti TSH povezane su pogoršanjem SI (83). Studija *Health, Aging, Body Composition* pokazala je povezanost između povišenih serumskih vrednosti TSH > 7 mIU/ml i trostrukog povećanja rizika za nastanak pogoršanja SI kod eutireoidnih ispitanika (84). U *Cardiovascular Health* studiji rizik nastanka/pogoršanja SI kod osoba starijih od 65 godina se povećava ukoliko je TSH > 10 mIU/ml (85).

Hormoni štitne žlezde imaju veoma važnu ulogu u remodelovanju leve komore. Moguće je da T-hormoni utiču na pravilnu regulaciju poprečnog oblika kardiomiocita i održavanja stresa zida leve komore (86). Dugotrajna hipotireoza vodi promenama izgleda oblika leve komore koji nije uslovljen duotrajno smanjenim minutnim volumenom srca, karakterističnim za hipotireozu, već dolazi do promena oblika srca (izduživanje kardiomiocita) karakterističnog za dilatativnu kardiomiopatiju, što se može objasniti gore navedenim mehanizmom (87).

1.7.2 Tretman hormonima štitne žlezde (hipotireoza) kod srčane insuficijencije

Dok se kod mladih osoba počinje punom dozom (levotiroksin 1,6 mcg/kg), kod starijih osoba početna doza treba biti manja (25-50 mcg/d) i postepeno je povećavati (na 6-8 nedelja) (88). Tretman T3-hormonom povećava ejekcionu frakciju i normalizuje neke od promena u ekspresiji gena kardiomiocita nakon prebolelog srčanog udara na mišjem modelu (89). Kod

miševa koji prebole srčani udar i pored normalnih serumskih vrednosti T4 hormona, nekoliko nedelja od infarkta održavaju se niske serumske vrednosti T3 hormona. U ovom slučaju, tretman T3 hormonom vodi oporavku i sistolne i dijastolne funkcije srca (90). Na mišjem modelu je utvrđeno da se posle prebolelog srčanog udara zbog porasta aktivnosti (*upregulation*) tip 3 dejodinaze registruju smanjenje vrednosti serumskog T3 hormona čak 2 meseca posle srčanog udara (91). Tokom srčane insuficijencije, niske koncentracije T3 hormona mogu nastati zbog smanjenja aktivnosti (*downregulation*) jedarnih recetora za T3 hormon (92).

Tretman T-hormonima se sprovodi do postizanja normalizacije serumskih vrednosti T-hormona. Idealno bi bilo da postoji dobar biomarker T-hormonskog signalnog unutar-ćelijskog mehanizma.

Tretman hormonima štitne žlezde se preporučuje u svim oblicima srčane insuficijencije – od najlakših do najtežih. Tretman fiziološkim dozama T3 hormona omogućava obnavljanje: ekspresije gena za dobru funkciju Ca^{2+} -signalnog puta, ali i kontraktilne sposobnosti kardiomiocita (93). Neželjeni efekti primeni T3-hormona (aritmije, miokardna ishemija, hemodinamska nestabilnost) nisu česti. Takođe, pozitivne efekte T3-infuzije na funkciju srca prati i deaktivacija neuroendokrinog profila (94).

2

CILJEVI

2. Ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi korelaciju između tireoidne funkcije sa pojavom srčane insuficijencije kod osoba starijeg životnog doba;
2. Utvrditi korelaciju između tireoidne funkcije i anamnestičkih pokazatelja popuštanja srca;
3. Utvrditi korelaciju između tireoidne funkcije i kardiovaskularnih faktora rizika;
4. Utvrditi korelaciju između tireoidne funkcije i EKG parametara popuštanja srca;
5. Utvrditi korelaciju između tireoidne funkcije i ehokardiografskih parametara popuštanja srca;
6. Utvrditi korelaciju između tireoidne funkcije i NYHA klase;
7. Utvrditi korelaciju između tireoidne funkcije i drugih pridruženih bolesti u popuštanju srca;
8. Utvrditi korelaciju između tireoidne funkcije i načina lečenja srčane insuficijencije kod osoba starijeg životnog doba.

III

MATERIJAL I

METODE

3.1. METODOLOGIJA

3.1.1. Ispitanici

Ova retrospektivno-prospektivna klinična studija, po tipu slučaj-kontrola studija (*case-control study*), obuhvatila je 277 ispitanika muškog i ženskog pola životne dobi 65 godina i preko, a koji su imali dijagnostikovanu srčanu insuficijenciju i hospitalizovani na Kliničkom odeljenju za gerijatriju, Kliničko-bolničkog centra Zvezdara u Beogradu, u periodu od 2005. godine do 2010. godine. Od ukupnog broja ispitanika ($n=277$), kontrolnu grupu su činili ispitanici sa dijagnozom srčane insuficijencije bez poremećaja u funkciji štitaste žlezde ($n=50$), a drugu grupu su činili pacijenti kojima je dijagnostikovana srčana insuficijencija i hipotireoza (serumske vrednosti TSH iznad normalnih vrednosti uz FT4 koji može biti normalan ili snižen).

Studija je planirana u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije (Revidirana verzija, 1983. godina) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu.

3.1.2. Kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju

Kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju:

- a. Starosna dob od 65. godina života ili više;
- b. postojanje hronične srčane insuficijencije;
- c. postojanje hipotireoze;
- d. da su lečeni i hospitalizovani u periodu od 2005. do 2010. godine;

3.1.3. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije

Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije:

- a. postojanje bilo koje akutnog stanja koje bi uticalo na ishod i prognozu osnovne bolesti;

- b. postojanje bilo koje hronične bolesti koja bi mogla da utiče na ishod i prognozu osnovne bolesti (na primer hronična bubrežna insuficijencija itd.)

3.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA

Svim pacijentima uključenim u studiju, postavljena je dijagnoza hronične srčane insuficijencije na osnovu kliničkih, anamnestičkih i objektivnih kriterijuma.

Anamnestički su praćeni postojanje simptoma bolesti: postojanje smanjene tolerancije na napor i gušenje. Objektivnim kliničkim pregledom pacijenta, pratili smo sledeće parametre: prisustvo i intezitet pretibijalnih edema. Na osnovu kliničke simptomatologije klasifikovali smo stepen srčane insuficijencije kod svakog ispitanika prema NYHA klasifikaciji. Dijagnostičkim metodama pratili smo i:

- a. Auskultacijom srca i pluća: prisustvo pukota nad plućima;
- b. Rendgenskim pregledom srca i pluća: prisustvo i intezitet hilarne staze;
- c. Elektrokardiografski: prisustvo atrijalne fibrilacije (AF), bloka grane, ishemijskih promena
- d. Ehokardiografijom: promenu zapremine srčane šupljine (leva komora), ejectionu frakciju leve komore (kod sistolne forme srčane insuficijencije $EF \leq 40\%$, kod dijastolne forme srčane insuficijencije $EF > 40\%$) 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;
 - Hipertrofija 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 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;

- Dijametar leve pretkomore;
- e. Standardne laboratorijske parametre iz uzoraka krvi: Kompletna krvna slika (Hgb, Er, Tr, Leu), C-reaktivni protein (CRP), serumske vrednosti kreatinina, uree, ukupnog holesterola, triglicerida. 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. Koncentracije ukupnog holesterola i triglicerida su određene enzimskim metodama na biohemijском autoanalizatoru *Abbott Spectrum, Illinois, USA*.
- f. Hormone štitaste žlezde: vrednosti tireostimulišućeg hormona štitaste žlezde (TSH, opseg referentnih vrednosti 0,27-4,64 μ U/ml), i fT4 (opseg referentnih vrednosti 11,5-22,7 pmol/l). TSH i fT4 su određivani aparatom *Immulite 2000, two-site hemiluminiscentnim imunometrijskim esejom*.

Pored svega navedenog, na osnovu anamnestičkih i objektivnih podataka pratili smo i sledeće parametre:

- a. postojanje faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti: arterijske hipertenzije, diabetes melitus, hiperholesterolemije, pušenje;
- b. postojanje pridruženih bolesti i stanja (koronarna bolest, hronična obstruktivna bolest pluća, bubrežna insuficijencija, diabetes melitus, arterijska hipertenzija);
- c. tip srčane insuficijencije, pojavu edema pluća, prisustvo i učestalost pogoršanja hronične forme srčane insuficijencije i pojavu kardiogenog šoka;
- d. trajanje i ishod hospitalizacije izražene u danima, promenu NYHA klase u smislu poboljšanja/pogoršanje bolesti, pojavu novih kardiovaskularnih komplikacija bolesti, učestalost smrtnog ishoda;
- e. zastupljenost preporučene terapije u terapiji srčane insuficijencije (diuretik, beta blokator, ACE inhibitor, a u slučaju dodatne AF i antikoagulantne terapije), i u terapiji hipotireoze.

3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Svi podaci su obrađeni i prikazani metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija). Za parametre koji su imali normalnu raspodelu korišćeni su parametarski testovi, dok su za one koji nisu imali normalnu raspodelu korišćeni njihovi neparametarski ekvivalenti. Za poređenje kontinuiranih numeričkih varijabli sa normalnom raspodelom korišćen je t-test za dva nezavisna uzorka kada su poređene dve grupe ispitanika, dok je u slučaju poređenja više od dve grupe korišćena jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA). Poređenja učestalosti su vršena upotrebom χ^2 -testa. 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

REZULTATI

4.0. REZULTATI

Ova retrospektivno-prospektivna klinična studija, po tipu slučaj-kontrola studija (case-control study), obuhvatila je 277 ispitanika muškog i ženskog pola koji imaju 65 godina života i više, a koji su imali dijagnostikovanu srčanu insuficijenciju i hospitalizovani na Kliničkom odeljenju za gerijatriju, Kliničko-bolničkog centra Zvezdara u Beogradu, u periodu od 2005. godine do 2010. godine.

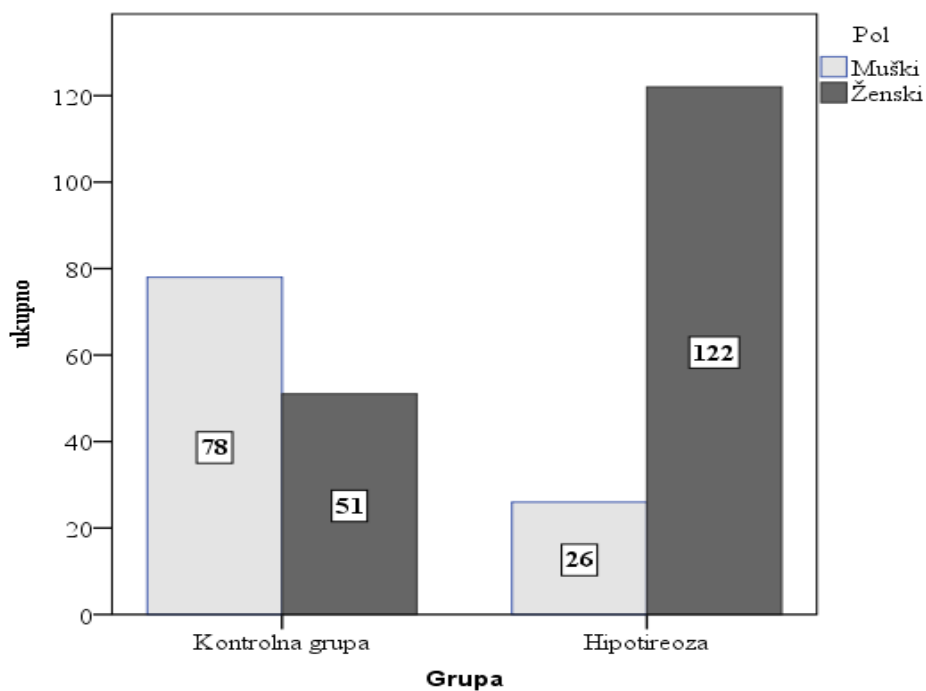
Od ukupnog broja ispitanika ($n=277$), kontrolnu grupu su činili ispitanici sa dijagnozom srčane insuficijencije bez poremećaja u funkciji štitaste žlezde ($n=129$), a ispitivanu grupu su činili pacijenti kojima je dijagnostikovana srčana insuficijencija i hipotireoza (serumske vrednosti TSH iznad normalnih vrednosti i FT4 koji je niži ili u granicama normale). Rezultati ove disertacije su prikazani sistematski, sledeći ciljeve i zadatke istraživanja. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE

4.1.1. Polna zastupljenost

Ispitivane grupe značajno su se razlikovale po polnoj učestalosti. U grupi pacijenata sa hipotireozom bilo je visoko statistički značajno više osoba ženskog pola u odnosu na grupu pacijenata koji nisu imali hipotireozu ($p<0.01$). U kontrolnoj grupi pacijenata bilo je više pacijenata muškog pola, ali u odnosu na broj muškaraca u grupi pacijenata sa hipotireozom nije bilo statički značajno (Grafikon br.1).

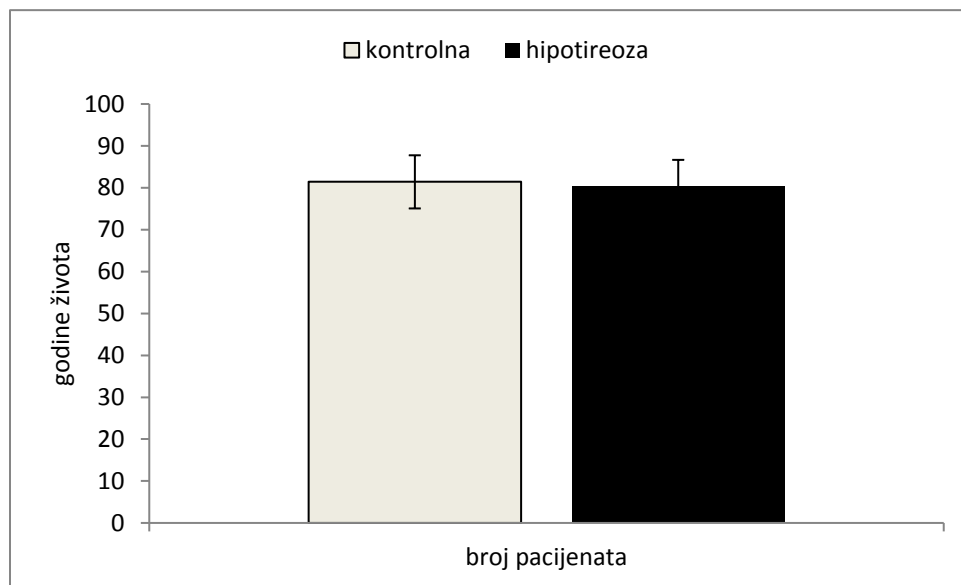
Grafikon br 1.-Polna zastupljenost pacijenata u odnosu na grupu. U grupi pacijenata sa hipotireozom bilo je 26 muškaraca i 122 žene, dok je u kontrolnoj grupi bilo 78 žena i 51 muškarac. *P* vrednost manja od 0.05 je smatrana statistički značajnom, a manja od ili jednako 0.01 visoko statistički značajnom (CHI=54,090; df=1).



4.1.2. Starosna struktura ispitanika

Prosečna starost ispitanika u kontrolnoj grupi bila je $81,41 \pm 6,34$ godina, a u grupi pacijenata sa hipotireozom prosečna starost iznosi $80,35 \pm 6,31$. Poređenjem srednjih vrednosti godina starosti, nije dobijena statistički značajna razlika između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe ($p > 0,05$) (Grafikon br. 2).

Grafikon br. 2- Prosečna starost pacijenata u kontrolnoj i grupi pacijenata sa hipotireozom. Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$. ($X \pm SD$; $p < 0,05$).



4.1.3. Socio-epidemiološki podaci ispitanika

U našem istraživanju pratili smo i socio-epidemiološke podatke kod svih ispitanika. Praćenjem učestalosti pacijenata koji su konzumirali cigarete pronašli smo da je učestalost pušača bila je veća u kontrolnoj grupi ali razlika nije dostigla statističku značajnost (Tabela 1).

Tabela 1.- Učestalost pušača i nepušača u svim grupama. U grupi sa hipotireozom bilo je 19, a u kontrolnoj grupi 27 pušača i ta razlika u učestalosti dostigla je statistički značajnu razliku.

Grupa	Pušenje		Total	<i>p</i>
	NE	DA		
Kontrolna	102	27	129	0,050
Ispitivana	129	19	148	
ukupno	231	6	277	

4.1.4. Porodična anamneza ispitivane populacije

U grupi pacijenata sa hipotireozom pozitivnu porodičnu anamnezu za kardiovaskularna oboljenja imalo je 122 od 148 pacijenata, a u kontrolnoj grupi 114 od 129 pacijenata. Ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale po učestalosti pozitivne porodične anamneze za pojavu kardiovaskularnih bolesti (Tabela 2).

Tabela 2.- Učestalost pozitivne porodične anamneze za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod svih ispitanika.

Grupa	Pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti		Total	<i>p</i>
	NE	DA		
Kontrolna	15	114	129	0,111
Ispitivana	26	122	148	
ukupno	41	236	277	

4.2. OPŠTI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE PRE PRIJEMA U BOLNICU

4.2.1. Učestalost prethodnog akutnog infarkta miokarda kod ispitanika pre prijema u bolnicu

Ispitivane grupe se nisu značajno razlikovale po učestalosti pojave akutnog infarkta miokarda pre prijema u bolnicu (Tabela 3).

Tabela 3.- Poređenje učestalosti postojanja prethodnog infarkta miokarda u istoriji bolesti među ispitivanim grupama.

grupa	Prethodni infarkt miokarda		ukupno	p
	NE	DA		
Kontrolna	93	36	129	0,069
Ispitivana	119	29	148	
ukupno	212	65	277	

4.2.2. Učestalost prethodne angine pectoris kod ispitanika pre prijema u bolnicu

Angina pectoris javljala se visoko statistički značajno više u grupi pacijenata sa hipotireozom (CHI=47,805, df=1, p=0,022).

Tabela 4.- Poređenje učestalosti postojanja prethodne angine pectoris u istoriji bolesti među ispitivanim grupama.

grupa	Prethodna angina pectoris		ukupno	p
	NE	DA		
Kontrolna	54	75	129	<0,001
Ispitivana	10	138	148	
ukupno	64	213	277	

4.2.3. Učestalost prethodne kardiohirurške intervencije kod ispitanika pre prijema u bolnicu

U našoj studiji, pratili smo učestalost ugradnje koronarnog arterijskog bajpas grafta, (CAB) i/ili perkutane koronarne intervencije (PCI), kao i učestalost prethodne zamene valvula, kako u kontrolnoj, tako i u grupi pacijenata koji su imali hipotireozu.

Ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale po učestalosti pojave ugradnje prethodnog CAB-a i PCI-a ($p > 0,05$) (Tabela 5).

U grupi pacijenata sa hipotireozom, statistički značajno veći broj pacijenata je imao prethodnu operaciju zamene srčane valvule (CHI=5,346, df=1; $p < 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 5.- Poređenje učestalosti postojanja kardiohirurške intervencije u istoriji bolesti među ispitivanim grupama.

grupa	Prethodni CA bypass				Prethodni PCI			
	NE	DA	ukupno	<i>p</i>	NE	DA	ukupno	<i>p</i>
Kontrolna	123	6	129	>0.05	120	9	129	0,372
Ispitivana	138	10	148		135	13	148	
ukupno	261	16	277		255	22	277	

Tabela 6.- Poređenje učestalosti prethodne zamene valvula u istoriji bolesti među ispitivanim grupama.

Grupa	Prethodna zamena valvule		Total	<i>p</i>
	Nije imao	Imao		
Kontrolna	129	0	129	0,022
Ispitivana	142	6	148	
ukupno	271	6	277	

4.2.4. Učestalost arterijske hipertenzije i dijabetesne bolesti ispitanika pre prijema u bolnicu

Posmatrali smo broj pacijenata kako u kontrolnoj tako i u grupi pacijenata koji imaju hipotireozu koji su i pre prijema u svojoj istoriji imali hronične bolesti kao što su arterijska hipertenzija (HTA) i Diabetes Mellitus tip I i/ili II (DM). Poređenjem ispitivanih grupa nije pronađena značajna razlika po učestalosti pojave HTA i DM-a (Tabela 7).

Tabela 7.- Poređenje učestalosti postojanja HTA i DM-a u istoriji bolesti među ispitivanim grupama.

grupa	HTA				DM			
	NE	DA	ukupno	<i>p</i>	NE	DA	ukupno	<i>p</i>
Kontrolna	12	117	129	>0.05	81	48	129	0,371
Ispitivana	17	131	148		89	59	148	
ukupno	29	248	277		170	107	277	

4.2.5. Učestalost hronične opstruktivne bolesti pluća i hronične bubrežne insuficijencije ispitanika pre prijema u bolnicu

Ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale ni po učestalosti pojave hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) ($p > 0,05$) i hronične bubrežne insuficijencije ispitanika pre prijema u bolnicu (HBI) ($p > 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8.- Poređenje učestalosti postojanja HOBP-a i HBI-e u istoriji bolesti među ispitivanim grupama.

grupa	HOBP				HBI			
	NE	DA	ukupno	<i>p</i>	NE	DA	ukupno	<i>p</i>
Kontrolna	102	27	129	>0,05	108	21	129	0,498
Ispitivana	125	23	148		125	23	148	
ukupno	227	50	277		233	44	277	

4.3. OPŠTI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE NA PRIJEMU U BOLNICU

4.3.1. Dužina trajanja i lečenja srčane insuficijencije kod ispitanika

Dužina trajanja srčane insuficijencije u obe ispitivane grupe je u proseku iznosila oko 14 godina, dok je dužina lečenja srčane insuficijencije u obe grupe iznosila oko 8 godina.

Poređenjem srednjih vrednosti dužine trajanja i dužine lečenja srčane insuficijencije, nije dobijena statistički značajna razlika između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe (Tabela 9).

Tabela 9.- Poređenje prosečnih vrednosti ukupne dužine trajanja bolesti i ukupnog lečenja srčane insuficijencije među grupama. Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$ u godinama.

Obeležje	Grupa	<i>n</i>	$X \pm SD$	<i>p</i>
Dužina trajanja SI	Kontrolna	129	$13,97 \pm 7,44$	>0.05
	Ispitivana	148	$13,72 \pm 7,66$	
Duzina lečenja SI	Kontrolna	129	$7,60 \pm 3,99$	>0.05
	Ispitivana	148	$8,07 \pm 5,27$	

4.3.2. *Vrednosti sistolnog, dijastolnog arterijskog pritiska i srčane frekvence na prijemu u bolnicu kod ispitanika*

Vrednost krvnog pritiska (sistolni/dijastolni) u grupi sa hipotireozom na prijemu prosečno je iznosila 128/76 mmHg, a u kontrolnoj grupi 135/79mmHg. Ispitivane grupe se nisu značajno razlikovale ni po srednjim vrednostima sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska. (Tabela 10). Što se tiče vrednosti arterijskog pulsa u grupi sa hipotireozom prosečna vrednost je iznosila 89/min, a u kontrolnoj grupi 91 /min. Nije dobijena statistički značajna razlika između grupa ni u ovom parametru (Tabela 10)

Tabela 10.- Poređenje prosečnih vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska, kao i pulsa, među grupama. Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$ u mmHg i broju otkucaja u minuti.

Obeležje	Grupa	<i>n</i>	$X \pm SD$	<i>p</i>
Sistolni TA na prijemu	Kontrolna	129	128,49 ± 20,978	>0.05
	Ispitivana	148	135,59 ± 23,945	
Dijastolni TA na prijemu	Kontrolna	129	75,93 ± 12,590	>0.05
	Ispitivana	148	79,57 ± 12,550	
Puls	Kontrolna	129	91,19 ± 21,605	>0.05
	Ispitivana	148	88,73 ± 26,207	

4.4. LABORATORIJSKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE NA PRIJEMU U BOLNICU

4.4.1. Vrednosti serumske koncentracije natrijuma, kalijuma i glikemije našte na prijemu u bolnicu kod ispitanika

Na prijemu svim pacijentima određivan je: serumski natrijum (Na), kalijum (K) i glikemija našte. Poređenjem srednjih vrednosti serumskih elektrolita (Na i K) i glikemije našte na prijemu, nije dobijena statistički značajna razlika između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe ($p > 0,05$) (Tabela 11).

Tabela 11.- Poređenje prosečnih vrednosti serumskih koncentracija natrijuma (mmol/l), kalijuma (mmol/l) i glukoze (mmol/l) našte među grupama. Rezultati su prikazani kao $\bar{X} \pm SD$.

Obeležje	Grupa	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>
Serumski Na ²⁺	Kontrolna	129	137,26 ± 4,88	>0.05
	Ispitivana	148	137,78 ± 5,079	
Serumski K ⁺	Kontrolna	129	4,17 ± 0,53	>0.05
	Ispitivana	148	4,27 ± 0,55	
Glikemija našte	Kontrolna	129	6,98 ± 2,77	>0.05
	Ispitivana	148	6,59 ± 2,31	

4.4.2. Vrednosti serumske koncentracije hemoglobina, C-reaktivnog proteina i sedimentacije na prijemu u bolnicu kod ispitanika

Ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale ni po srednjim vrednostima hemoglobina (Hg), ni po vrednostima C-reaktivnog proteina (CRP) ali ni po vrednostima sedimentacije eritrocita na prijemu ($p > 0,05$) (Tabela 12).

Tabela 12.- Poređenje prosečnih vrednosti serumskih hemoglobina (g/L), C-reaktivnog proteina i sedimentacije (mm/h) među grupama. Rezultati su prikazani kao $\bar{X} \pm SD$.

Obeležje	Grupa	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>
Hemoglobin	Kontrolna	129	11,37±1,85	>0.05
	Ispitivana	148	11,63±1,75	
CRP	Kontrolna	129	31,41±58,50	>0.05
	Ispitivana	148	22,27±45,51	
Sedimentacija	Kontrolna	129	15,73±8,69	>0.05
	Ispitivana	148	13,69±6,27	

Nije bilo statistički značajne razlike u nivou hemoglobina, CRP-a i sedimentacije među grupama.

4.4.3. Vrednosti serumske koncentracije azotnih materija (urea, kreatinin) na prijemu u bolnicu kod ispitanika

Ispitivana grupa pacijenata je imala više vrednosti kreatinina i uree u odnosu na kontrolnu grupu.

Poređenjem srednjih vrednosti azotnih materija na prijemu, dobijena je statistički značajna razlika u visini kreatinina i visoko statistički značajna razlika u visini uree između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe ($p < 0,05$) (Tabela 13).

Tabela 13.- Poređenje prosečnih vrednosti uree (mmol/L) i kreatinina (umol/L) među grupama. Rezultati su prikazani kao $\bar{X} \pm SD$.

Obeležje	Grupa	n	$\bar{X} \pm SD$	p
Urea	Kontrolna	129	10,60 ± 6,90	0,009
	Ispitivana	148	12,43 ± 4,58	
Kreatinin	Kontrolna	129	108,64 ± 40,48	0,038
	Ispitivana	148	119,69 ± 46,88	

4.4.4. Vrednosti serumske koncentracije ukupnog holesterola, lipoproteina male i velike gustine (LDL i HDL holesterol) i triglicerida na prijemu u bolnicu kod ispitanika

U naše ispitivanje kao faktor rizika uključena je dislipidPoređenjem srednjih vrednosti ukupnmija. Grupa sa hipotireozom je imala prisutnu dislipidemiju: više vrednosti holesteola ($5,20 \pm 1,79$), LDL ($2,78 \pm 1,94$), triglicerida ($1,78 \pm 1,05$), za razliku od kontrolne grupe koja nije imala poremećaj u lipidogramu. Poređenjem srednjih vrednosti ukupnog holesterola (mmol/l), LDL-a (mmol/l) i triglicerida (mmol/l) dobijena je visoko statistički značajna razlika između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe ($p < 0,01$) dok se one nisu razlikovale po prosečnim vrednostima HDL-a ($p > 0,05$) (Tabela 14).

Ukupni holesterol, LDL i trigliceridi su značajno viši kod ispitivane grupe nego kod kontrolne grupe.

Tabela 14.- Poređenjem prosečnih vrednosti ukupnog holesterola, lipoproteina male gustine (LDL holesterola), lipoproteina velike gustine (HDL holesterol) i triglicerida među grupama. Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$ u mmol/L.

Obeležje	Grupa	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>
Holesterol	Kontrolna	129	$3,89 \pm 1,13$	<0,001
	Ispitivana	148	$5,20 \pm 1,79$	
LDL	Kontrolna	129	$1,85 \pm 1,46$	<0,001
	Ispitivana	148	$2,78 \pm 1,94$	
HDL	Kontrolna	129	$1,33 \pm 0,79$	0,395
	Ispitivana	148	$1,25 \pm 0,84$	
Trigliceridi	Kontrolna	129	$1,06 \pm 0,33$	<0,001
	Ispitivana	148	$1,78 \pm 1,05$	

4.4.5. Vrednosti serumske koncentracije tireostimulišućeg hormona (TSH) i slobodnog tiroksina (fT4) kod ispitanika na prijemu i nakon godinu dana od prijema u bolnicu

Ispitivane grupe su se na prijemu visoko statistički značajno razlikovale u vrednostima TSH-a ($p < 0,01$) i značajno u nivoima fT4 ($p < 0,05$), dok se posle godinu dana lečenja, razlika u TSH gubi ($p > 0,05$) a u vrednostima fT4 i dalje visoko statistički značajno održava ($p < 0,01$). Svim pacijentima sa hipotireozom uvedena je supstituciona terapija levotiroksinom tokom hospitalizacije (Tabela 15).

Tabela 15.- Poređenje prosečnih vrednosti koncentracije tireostimulišućeg hormona TSH (mU/L) i slobodnog tiroksina fT4 (pmol/L) među grupama, na prijemu i nakon godinu dana od prijema u bolnicu. Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$.

Obeležje	Grupa	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>
TSH na prijemu	Kontrolna	129	1,98 ± 0,97	<0,001
	Ispitivana	148	12,79 ± 7,70	
fT4 na prijemu	Kontrolna	129	15,29 ± 2,75	0,048
	Ispitivana	148	14,25 ± 5,39	
TSH posle godinu dana	Kontrolna	129	2,63 ± 0,74	0,351
	Ispitivana	148	3,46 ± 4,20	
fT4 posle godinu dana	Kontrolna	129	14,63 ± 2,89	<0,001
	Ispitivana	148	16,43 ± 7,82	

Vrednosti TSH i fT4 su više u ispitivanoj grupi i dobijena je visoko statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu u početku praćenja. Nakon godinu dana ne postoji razlika između ispitivanih grupa u vrednostima TSH i fT4.

4.5. OPŠTI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE TOKU HOSPITALIZACIJE

4.5.1. Učestalost pogoršanja srčane insuficijencije kod ispitanika

Tokom 5 godina praćenja u grupi sa hipotireozom pacijenti su imali prosečno 5 srčanih dekompenzacija po pacijentu, dok je taj broj u kontrolnoj grupi iznosio prosečno 4 srčane dekompenzacije po pacijentu.

Poređenjem prosečnih vrednosti broja srčanih dekompenzacija među grupama, nađena je visoko statistički značajna razlika po broju dekompenzacija za 5 godina praćenja ($p < 0,01$) (Tabela 16). U ispitivanoj grupi bilo je više dekompenzacija nego u kontrolnoj grupi.

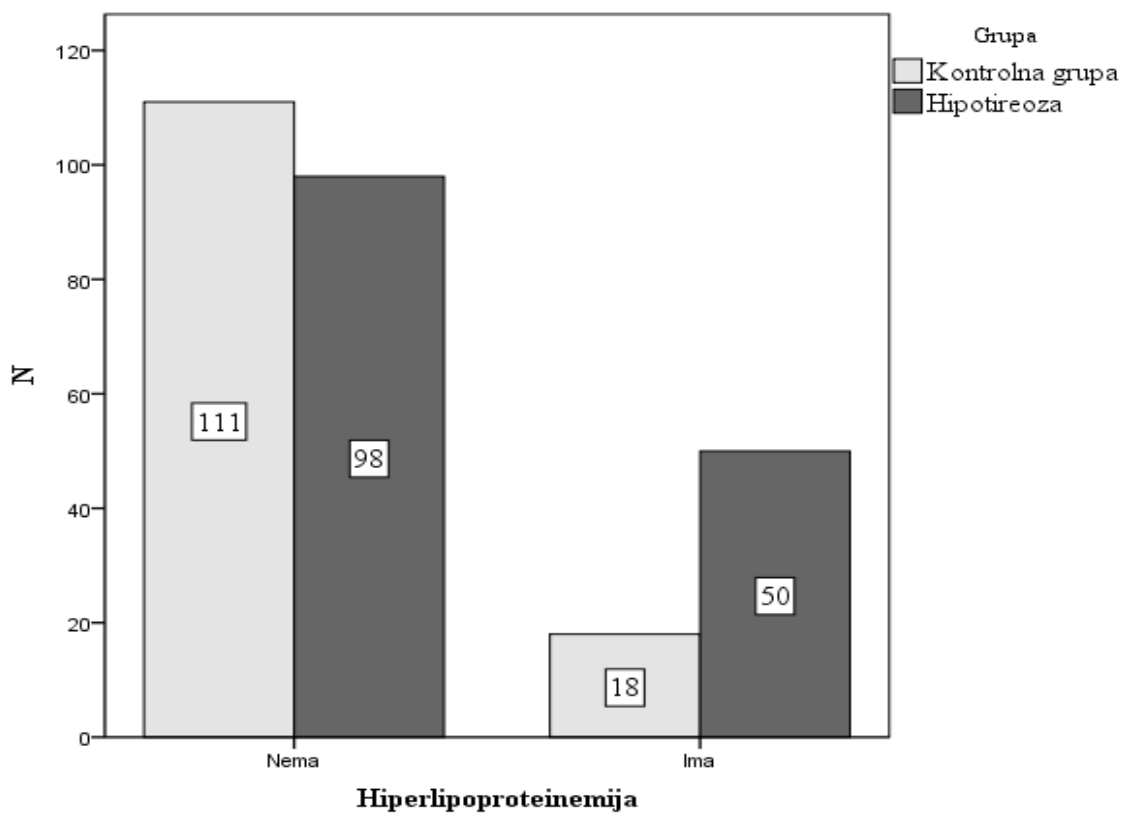
Tabela 16.- Poređenje prosečnih vrednosti broja srčanih dekompenzacija među grupama.

Obeležje	Grupa	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>
Ukupan broj srčanih dekompenzacija za 5 godina praćenja po pacijentu	Kontrolna	129	2 ± 2	0,008
	Ispitivana	148	3 ± 2	

4.5.2. Učestalost hiperlipoproteinemija (HLP) kod ispitanika u toku hospitalizacije

Učestalost HLP-a bila je visoko statistički značajno viša u grupi pacijenata sa hipotireozom nego u kontrolnoj grupi. (CHI=14,633, df=1, p=0,000) (Grafikon br. 3).

Grafikon br. 3- Poređenje učestalosti hiperlipoproteinemija među grupama. *P* vrednost manja od 0.05 je smatrana statistički značajnom.



4.5.3. Učestalost pacijenata po kategoriji pokretnosti u grupama u toku hospitalizacije

Obzirom da se radi o gerijatrijskoj populaciji pratili smo broj pokretnih, otežano pokretnih i nepokretnih pacijenata. Broj pacijenata po kategorijama pokretnosti dat je u Tabeli 17. Nije uočena statistički značajna razlika među grupama poredeći stepen pokretnosti ($p > 0,05$) (Tabela 17).

Tabela 17.- Poređenje učestalosti pacijenata po kategoriji pokretnosti među grupama. Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$.

grupa	Pokretnost			ukupno	p
	Pokretan	Otežana	Nepokretan		
Kontrolna	63	48	18	129	0,281
Ispitivana	86	47	15	148	
ukupno	149	95	33	277	

4.6. SPECIFIČNI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE TOKU HOSPITALIZACIJE DOBIJENI NA OSNOVU FIZIKALNOG PREGLEDA

4.6.1. Učestalost pojave subjektivnog osećaja zamaranja kod ispitanika

Pacijenti u obe grupe su se sa podjednakom učestalošću žalili na pojavu pojačanog zamaranja ($p > 0,05$) (Tabela 18).

Tabela 18.- Poređenje učestalosti postojanja zamaranja kao kliničkog simptoma među grupama. Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$.

Grupa	Zamaranje		Total	p
	NEMA	IMA		
Kontrolna	3	126	129	0,591
Ispitivana	3	145	148	
ukupno	6	271	277	

4.6.2. Učestalost pojave subjektivnog osećaja gušenja kod ispitanika

Subjektivni osećaj gušenja, visoko statistički značajno češće imali su pacijenti sa hipotireozom. ($CHI=6,293$, $df=1$) ($p < 0,01$) (Tabela 19).

Tabela 19.- Poređenje učestalosti postojanja gušenja kao kliničkog simptoma među grupama. Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$.

Grupa	Gušenje		Total	p
	NEMA	IMA		
Kontrolna	9	120	129	0,009
Ispitivana	25	123	148	
ukupno	34	243	277	

4.6.3. Učestalost pojave stenokardije kod ispitanika

Pacijenti u obe grupe su se sa podjednakom učestalošću žalili na pojavu stezanja u grudima, ali bez statistički značajne razlike među grupama ($p>0,01$) (Tabela 20).

Tabela 20.- Poređenje učestalosti postojanja gušenja kao kliničkog simptoma među grupama.

Grupa	Stenokardija		Total	p
	NEMA	IMA		
Kontrolna	69	60	129	0,154
Ispitivana	69	79	148	
ukupno	138	139	277	

4.6.4. Učestalost pojave nabreklih vena vrata kod ispitanika

U obe ispitivane grupe, nabrekle vene vrata su se javljale sa podjednakom učestalošću, odnosno razlika među grupama nije statistički značajna kada je pitanju ovaj parametar ($p=0,230$) (Tabela 21).

Tabela 21.- Poređenje učestalosti postojanja nabreklih vena vrata kao kliničkog simptoma među grupama. *P* vrednost manja od 0.05 je smatrana statistički značajnom.

Grupa	Nabrekle vene vrata		Total	p
	NEMA	IMA		
Kontrolna	126	3	129	0,230
Ispitivana	141	7	148	
ukupno	267	10	277	

4.6.5. Učestalost pojave bazalnih pukota kod ispitanika

U fizikalnom nalazu, bazalne pukote su visoko statistički značajno češće imali pacijenti u kontrolnoj grupi. (CHI=18,839, df=1, $p=0,000$) (Tabela 22).

Tabela 22.- Poređenje učestalosti postojanja bazalnih pukota kao kliničkog simptoma među grupama.

Grupa	Bazalni pukoti		Total	p
	NEMA	IMA		
Kontrolna	15	114	129	<0,001
Ispitivana	50	98	148	
ukupno	65	212	277	

4.6.6. Učestalost pojave galopa kod ispitanika

U fizikalnom nalazu, pojava galopa nije bila statistički značajno češća ni u jednoj od ispitivanih grupa. (CHI=18,839, df=1, $p=0,089$) (Tabela 23).

Tabela 23.- Poređenje učestalosti postojanja galopa kao kliničkog simptoma među grupama.

Grupa	Galop		Total	p
	NEMA	IMA		
Kontrolna	129	0	129	0,089
Ispitivana	145	3	148	
ukupno	65	212	277	

4.6.7. Učestalost pojave hepatomegalije kod ispitanika

U fizikalnom nalazu, pojava hepatomegalije nije bila statistički značajno češća ni u jednoj od ispitivanih grupa. (CHI=18,839, df=1, $p=0,113$) (Tabela 24).

Tabela 24.- Poređenje učestalosti postojanja hepatomegalije kao kliničkog simptoma među grupama.

Grupa	Hepatomegalija		Total	p
	NEMA	IMA		
Kontrolna	116	13	129	0,113
Ispitivana	127	21	148	
ukupno	243	34	277	

4.6.8. Učestalost pojave pretibijalnih edema kod ispitanika

U fizikalnom nalazu, edemi potkolenica su visoko statistički značajno češće imali pacijenti sa hipotireozom. (CHI=7,470, df=1, $p=0,113$) (Tabela 25).

Tabela 25.- Poređenje učestalosti postojanja pretibijalnih edema kao kliničkog simptoma među grupama.

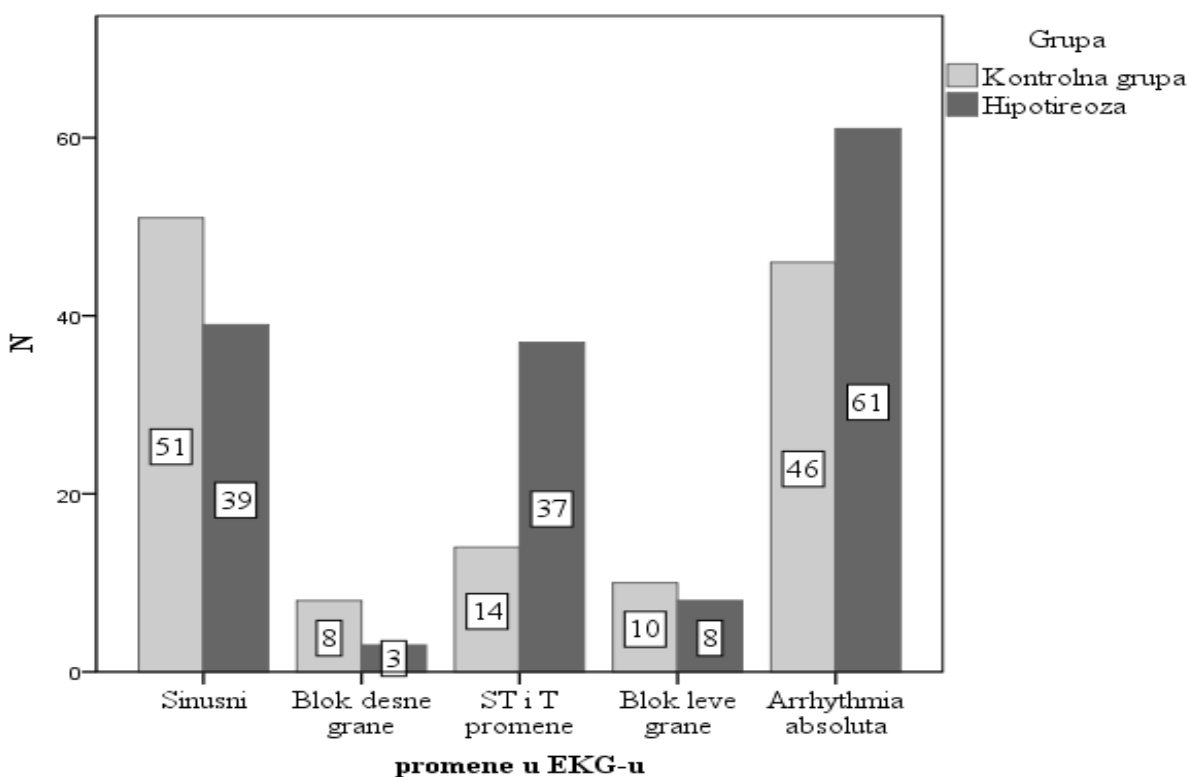
Grupa	Edemi potkolenica		Total	p
	NEMA	IMA		
Kontrolna	105	24	129	0,004
Ispitivana	49	99	148	
ukupno	154	123	277	

4.7. SPECIFIČNI KLINIČKI PARAMETRI ISPITIVANE POPULACIJE TOKU HOSPITALIZACIJE DOBIJENI NA OSNOVU DODATNIH DIJAGNOSTIČKIH METODA

4.7.1. Učestalost promena na elektrokardiografskom (EKG) nalazu kod ispitanika

Kod svih pacijenata koji su bili uključeni u studiju, pratili smo promene na EKG nalazu, kao što su sinusni ritam, blok leve i desne grane, ST i T promene, ali i promene ritma po tipu *Arrhythmie absolute*. Nalaz na EKG-u visoko se statistički značajno razlikovao između grupa i to tako da su se ST i T promene i apsolutna aritmija češće javljale u grupi pacijenata sa hipotireozom (CHI=15,339, df=4, $p<0,05$) (Grafikon br. 4).

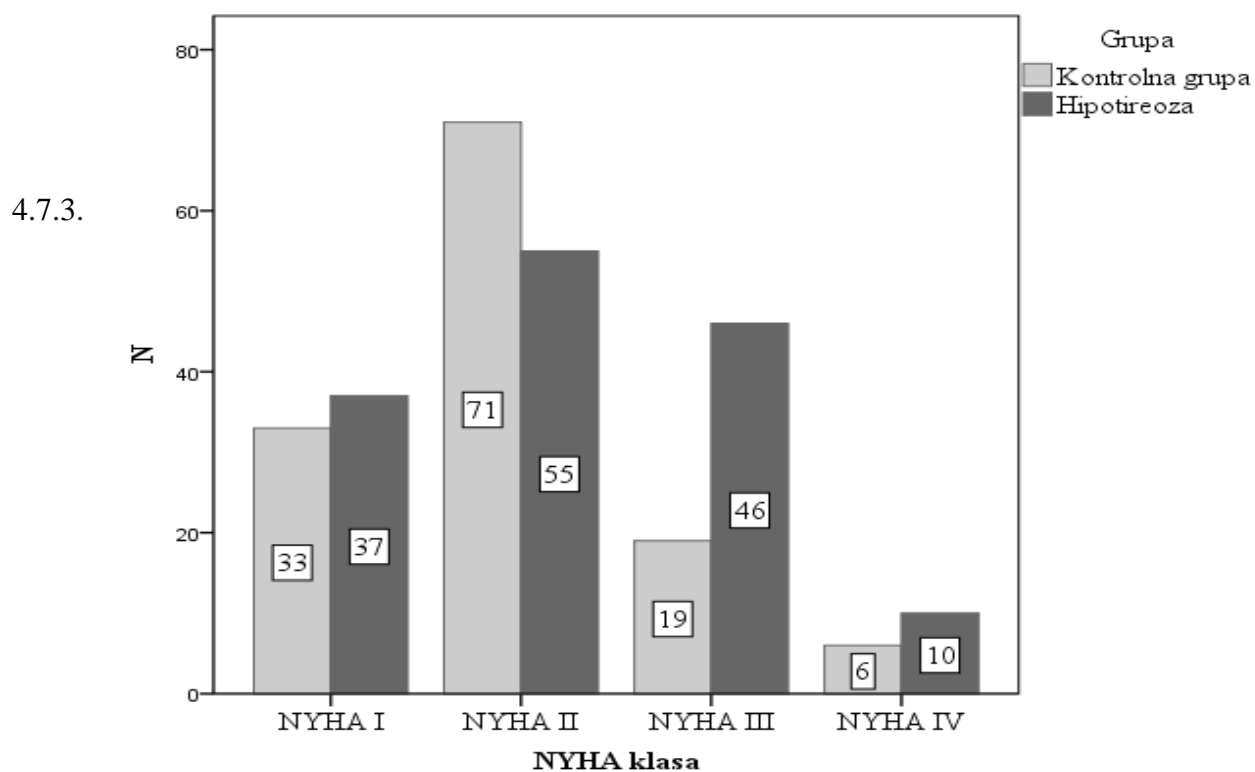
Grafikon br. 4 - Poređenje učestalosti postojanja promena na EKG nalazu kao kliničkog simptoma među grupama.



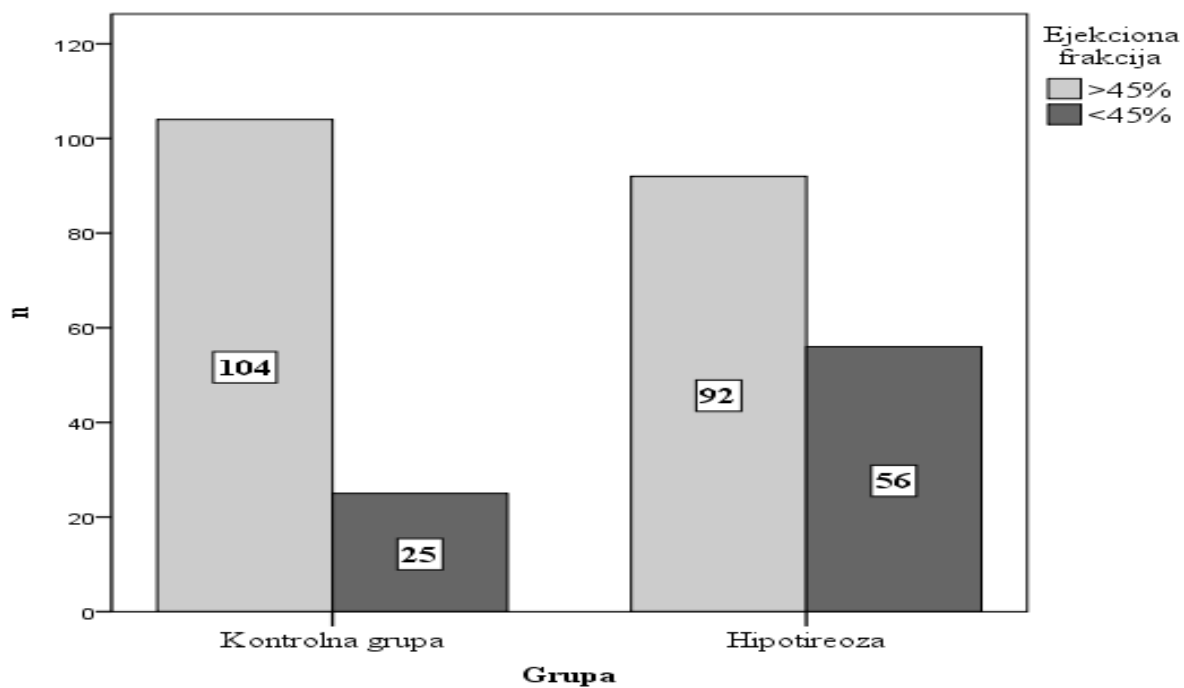
4.7.2. Učestalost stepena srčane insuficijencije prema NYHA klasifikaciji kod ispitanika

Kod svih pacijenata, analizirali smo stepen srčane insuficijencije prema NYHA klasifikaciji. Ispitivane grupe su se visoko statistički značajno razlikovale po učestalosti pacijenata po NYHA klasama i to tako da je značajno više njih bilo sa klasom III i IV u grupi sa hipotireozom. (CHI=13,235, df=3, p=0,004) (Grafikon br. 5).

Grafikon br. 5 - Poređenje učestalosti stepena srčane insuficijencije prema NYHA klasifikaciji (I-IV klasa) među grupama.



Grafikon br. 6 - Poređenje učestalosti promena ejakcione frakcije (EF<45%; EF>45%) među grupama.

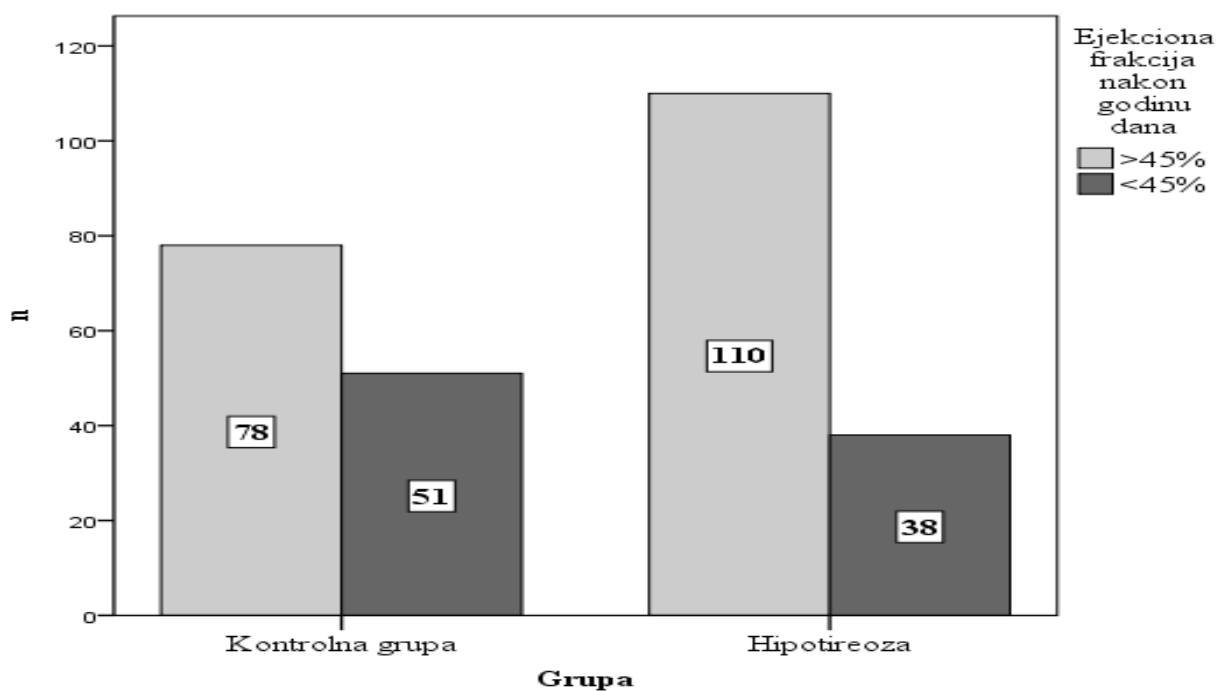


Učestalost EF<45% bila je visoko statistički značajno veća u grupi pacijenata sa hipotireozom (CHI=11,349, df=1) (Grafikon br. 6).

4.7.4. Učestalost promena ejeckione frakcije (EF) nakon godinu dana kod ispitanika

Kod svih pacijenata, analizirali smo stepen ejeckione frakcije leve komore (EF) i nakon godinu dana od prethodnog merenja EF. Nakon godinu dana lečenja, značajna razlika se i dalje održava, ali na račun kontrolne grupe. (CHI=6,071, df=1) (Grafikon br. 7).

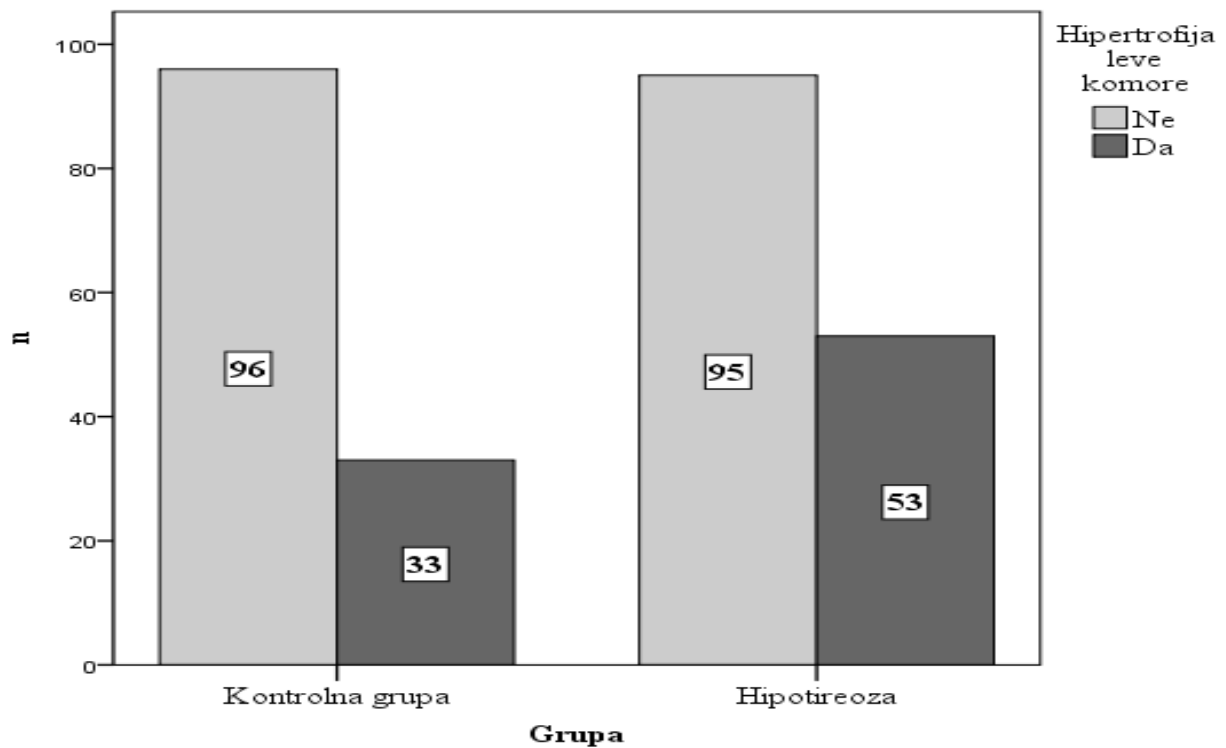
Grafikon br. 7 - Poređenje učestalosti promena ejeckione frakcije (EF<45%; EF>45%) nakon godinu dana među grupama.



4.7.5. Učestalost hipertrofije leve komore kod ispitanika

Kod svih pacijenata, analizirali smo učestalost hipertrofije leve komore. Hipertrofija leve komore statistički se značajno češće javljala u grupi pacijenata sa hipotireozom ($\text{CHI}=3,369$, $\text{df}=1$) (Grafikon br. 8).

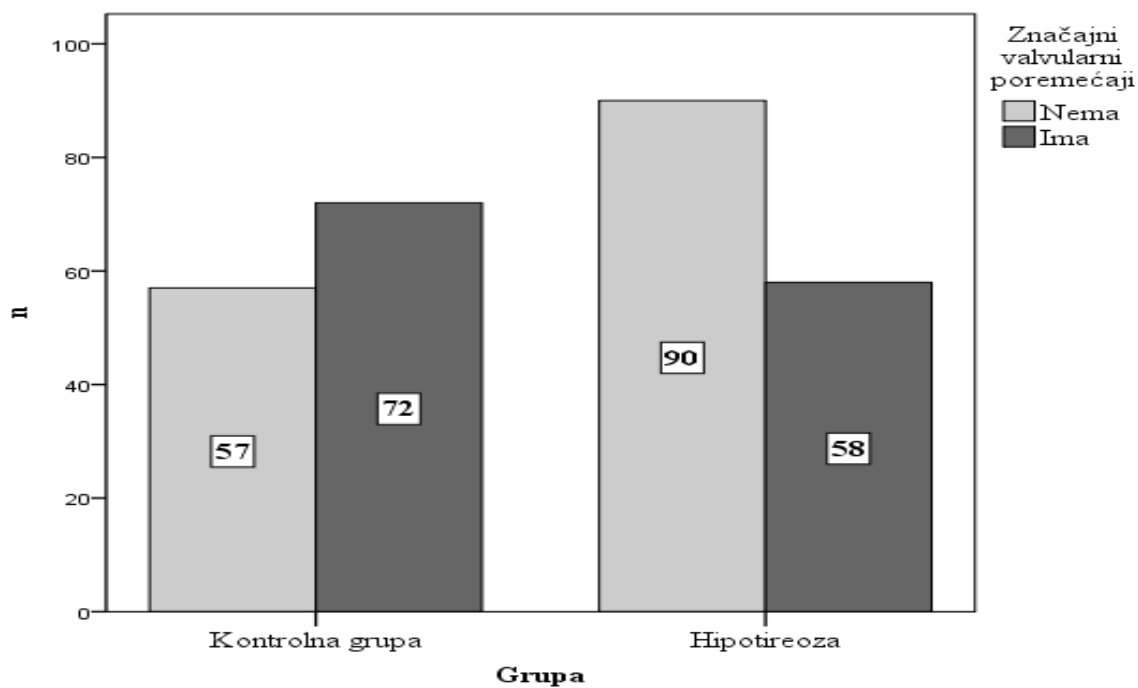
Grafikon br. 8 - Poređenje učestalosti hipertrofije leve komore među grupama.



4.7.6. Učestalost značajnih valvularnih poremećaja kod ispitanika

Značajni valvularni poremećaji javljali se se značajno češće u kontrolnoj grupi (CHI=7,649, df=1) (Grafikon br. 9).

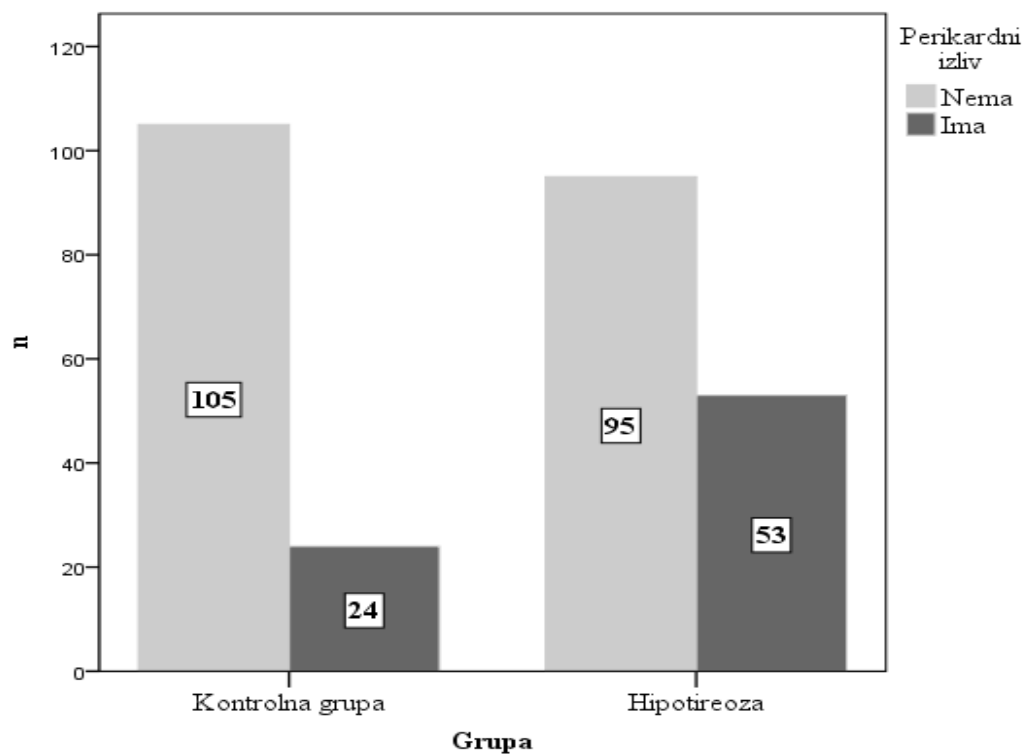
Grafikon br. 9 - Poređenje učestalosti značajnih valvularnih poremećaja među grupama. *P* vrednost manja od 0.05 je smatrana statistički značajnom



4.7.7. Učestalost perikardnog izliva kod ispitanika

Perikardni izliv se visoko statistički značajno javljao u grupi pacijenata sa hipotireozom. (CHI=10,167) (Grafikon br. 10).

Grafikon br. 10 - Poređenje učestalosti značajnih valvularnih poremećaja među grupama.



4.7.8. Učestalost uvećanih srčanih šupljina kod ispitanika

Grupe se među sobom nisu razlikovale u učestalosti pojave uvećanih srčanih šupljina. ($p > 0,05$) (Tabela 26).

Tabela 26 - Poređenje učestalosti uvećanih srčanih šupljina među grupama.

Grupa	Uvećane srčane šupljine		Total	<i>p</i>
	Ne	Da		
Kontrolna	72	57	129	0,142
Ispitivana	72	76	148	
ukupno	144	133	277	

4.8. ANALIZA PRIMENJENE HRONIČNE TERAPIJE ISPITANIKA U TOKU HOSPITALIZACIJE

4.8.1. *Diuretici Henleove petlje*

U kontrolnoj grupi 123 pacijenta je koristilo diuretike Henleove petlje dok u grupi sa hipotireozom 117 pacijenata. Diuretike Henleove petlje visoko statistički značajno češće su uzimali pacijenti u kontrolnoj grupi. (CHI=15.813; df=1) (Tabela 27).

Tabela 27 - Poređenje učestalosti primene diuretika Henleove petlje među grupama.

Grupa	Diuretici Henleove petlje		Total	p
	Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	6	123	129	<0,001
Ispitivana	31	117	148	
ukupno	37	240	277	

4.8.2. *Antagonisti aldosterona*

Antagoniste aldosterona visoko statistički značajno češće su uzimali pacijenti u kontrolnoj grupi. (CHI=69.120; df=1) (Tabela 28).

Tabela 28 - Poređenje učestalosti primene antagonista aldosterona među grupama.

Grupa	Antagonisti aldosterona		Total	p
	Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	27	102	129	<0,001
Ispitivana	105	43	148	
ukupno	132	145	277	

4.8.3. ACE inhibitori i blokatori AT₁ receptora

Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti uzimanja ACE inhibitora između grupa, kao ni blokatora AT₁ receptora (Tabela 29).

Tabela 29- Poređenje učestalosti primene ACE inhibitora i blokatora AT₁ receptora među grupama.

Grupa	ACE inhibitori		Total	p	Blokatori AT ₁ receptora		Total	p
	Ne uzima	Uzima			Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	30	99	129	>0,05	120	9	129	0,475
Ispitivana	36	112	148		139	9	148	
ukupno	66	211	277		259	18	277	

4.8.4. Beta blokatori

Beta blokatore su visoko statističko značajno češće su uzimali pacijenti sa hipotireozom. (CHI=6,267; df=1) (Tabela 30).

Tabela 30- Poređenje učestalosti primene beta blokatora među grupama.

Grupa	Beta blokatori		Total	p
	Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	30	99	129	0,009
Ispitivana	55	93	148	
ukupno	85	192	277	

4.8.5. *Kardiotonički glikozidi (digoksin)* Digoksin su statističko značajno češće su uzimali pacijenti u kontrolnoj grupi, odnosno u grupi pacijenata koji nisu imali hipotireozu (CHI=4,811; df=1) (Tabela 31).

Tabela 31- Poređenje učestalosti primene digoksina među grupama.

Grupa	Digoksin		Total	<i>p</i>
	Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	90	39	129	0,020
Ispitivana	120	28	148	
ukupno	210	67	277	

4.8.6. *Nitrati*

Nitrate su takođe statističko značajno češće uzimali pacijenti u kontrolnoj grupi. (CHI=4,811; df=1) (Tabela 32).

Tabela 32- Poređenje učestalosti primene nitrata među grupama.

Grupa	Nitrati		Total	<i>p</i>
	Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	48	81	129	0,046
Ispitivana	40	108	148	
ukupno	88	189	277	

4.8.7. Acetilsalicilna kiselina

Učestalosti upotrebe acetilsalicilne kiseline se nisu razlikovale među grupama. (Tabela 33).

Tabela 33- Poređenje učestalosti primene acetilsalicilne kiseline među grupama.

Grupa	Acetilsalicilna kiselina		Total	<i>p</i>
	Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	39	90	129	0,201
Ispitivana	37	111	148	
ukupno	76	201	277	

4.8.8. Antikoagulantna terapija

Antikoagulantnu terapiju značajno su češće koristili pacijenti sa hipotireozom (CHI=3,938; DF=1). (Tabela 34).

Tabela 34- Poređenje učestalosti primene antikoagulantne terapije među grupama.

Grupa	Antikoagulansi		Total	<i>p</i>
	Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	95	34	129	0,032
Ispitivana	103	45	148	
ukupno	198	79	277	

4.8.9. Antiaritmici

Antiaritmike su značajno su češće koristili pacijenti u kontrolnoj grupi (CHI=3,704; DF=1) (Tabela 35). Nađena je statistički značajna razlika u upotrebi antiaritmika između ispitivanih grupa.

Tabela 35- Poređenje učestalosti primene antiaritmika među grupama.

Grupa	Antiaritmici		Total	<i>p</i>
	Ne uzima	Uzima		
Kontrolna	69	60	129	0,036
Ispitivana	96	52	148	
ukupno	165	112	277	

4.9. ANALIZA ISPITIVANE POPULACIJE NA OSNOVU ISHODA BOLESTI

4.9.1. *Ishod nakon godinu dana praćenja*

Nakon godinu dana praćenja svih ispitanika, procenili smo ishod bolesti kod svih i naši rezultati pokazuju da se status među grupama visoko statistički značajno razlikovao (CHI=21,195). Zapravo, učestalost umrlih u grupi sa hipotireozom bila je značajno viša u odnosu na grupu pacijenata koja u svojoj anamnezi nije imala dijagnozu hipotireoze (Tabela 36).

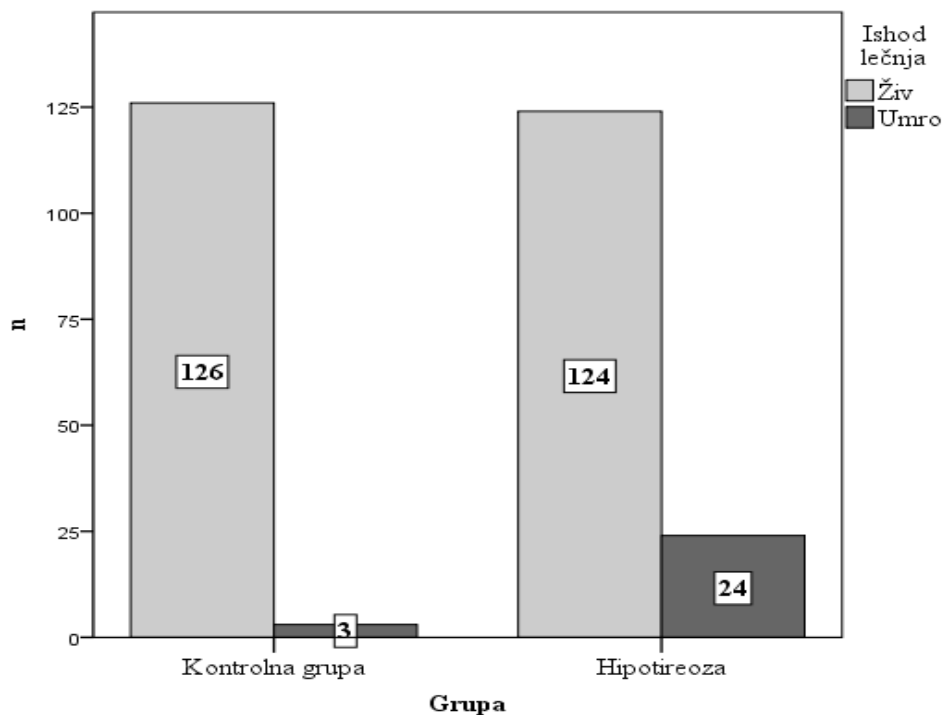
Tabela 36- Poređenje učestalosti ishoda (živ, nastupila smrt ili nepoznat ishod) nakon godinu dana praćenja među grupama.

Grupa	Status nakon godinu dana			Total	<i>p</i>
	Živ	Umro	Nepoznato		
Kontrolna	120	3	6	129	<0,001
Ispitivana	124	24	0	148	
ukupno	244	27	6	277	

4.9.2. Ishod lečenja

Na kraju, pratili smo i ishod lečenja kod svih pacijenata. Grupe, kako kontrolna tj. pacijenti sa dijagnozom srčane insuficijencije, tako i eksperimentalna odnosno grupa pacijenata koja je pored osnovne bolesti imala i hipotireozu, su se statistički značajno visoko razlikovale po ishodu lečenja (CHI=15,117). Smrtnost bila značajno viša u grupi pacijenata sa hipotireozom u odnosu na drugu grupu pacijenata (Grafikon br. 11).

Grafikon br. 11 - Poređenje učestalosti značajnih valvularnih poremećaja među grupama.



V
DISKUSIJA

5. DISKUSIJA

Terapeutske i kliničke implikacije subkliničke hipotireoze kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom su još uvek nepoznate, zbog toga je vrlo važno da se proceni kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa subkliničkom hipertireozom, a koji se verovatno odnosi na efekte koji nastaju zbog dejstva tireoidnih hormona.

Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi korelaciju između hipotireoze i anamnestičkih, kliničkih, laboratorijskih pokazatelja popuštanja srca, ali i utvrditi učestalost i povezanost nastanka hipotireoze u pacijenata sa prisutnim kardiovaskularnim rizikom i udruženim komorbiditetima. Poseban osvrt ove doktorske disertacije bio je na utvrđivanje korelacije između hipotireoze i elektrokardiografskih i/ili ehokardiografskih kliničkih parametara popuštanja srca.

U prvom delu našeg istraživanja, pratili smo starosnu i polnu distribuciju svih pacijenata uključenih u studiju, i povezanost tih parametara sa hipotireozom i srčanom insuficijencijom. Poslednjih godina, već je dobro poznato da je srčana insuficijencija (SI) stanje u kome je abnormalna srčana funkcija odgovorna za nesposobnost srca da pumpa krv u meri koja zadovoljava metabolizam tkiva, iz više razloga. Među razlozima za nastanak insuficijencije pominju se mnoga stanja i bolesti kao što su infarkt miokarda, ishemijske bolesti srca, arterijska hipertenzija, bolesti srčanih zalistaka, ali možda pomalo nepravedno zanemaren faktor rizika za nastanak srčane insuficijencije je starost preko 55. godina života.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) u svojim izveštajima navodi statističke podatke koji govore da u zemljama u razvoju pati oko 2% odraslih od akutne ili hronične srčane insuficijencije i da se bolest javlja kod čak 6-10% starijih od 56 godina. Ovaj podatak je vrlo značajan imajući u vidu da generalno populacija u svim državama postaje starija (95). Prosečna starost pacijenata u našem istraživanju je bila preko 80 godina (Grafikon br. 2) što i govori u prilog prethodnim saznanjima. U uvodu smo govorili o uticaju starenja kao fiziološkog procesa na kardiovaskularni sistem, pa je dakle, definitivno, starost važan činilac u nastanku srčane insuficijencije kod osoba muškog i ženskog pola.

Sa druge strane, hipotireoza je stanje koje se vrlo često pripisuje samoj starosti pacijenta, na prvi pogled, verovatno zbog kliničkih manifestacija ovog poremećaja. Prema epidemioškim podacima, i hipotireoza je stanje koje se češće javlja kod starijih od 60 godina, a naročito kod žena,

i starost, jeste jedan od faktora koji povećavaju rizik od razvijanja hipotireoizma (96). Posmatrajući rezultate našeg istraživanja, prosečna starost pacijenta koji su imali hipotireozu je takođe preko 80 godina života, dok statistički značajna razlika između starosti pacijenata koji imaju srčanu insuficijenciju i pacijenata sa hipotireozom nije pronađena (Grafikon br.2). Međutim ako posmatramo polnu zastupljenost pacijenata u obe grupe, statistički značajno više je bilo osoba ženskog pola u grupi pacijenata sa hipotireozom, dok je grupi pacijenata bilo više osoba muškog pola ali bez statističke značajnosti (Grafikon br.1). *Parle* i saradnici su sproveli kohortnu studiju koja je obuhvatila populaciju stariju od 60 godina života, kako bi između ostalog, ispitali i uticaj svih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti na morbiditet i mortalitet pacijenata koji imaju hipotireozu. Zaključili su da su starost i pol u bliskoj povezanosti sa povećanom stopom morbiditeta i mortaliteta od hipotireoze, ali i od kardiovaskularnih bolesti (98). Dakle starost kada je u pitanju nastanak hipotireoze i srčane insuficijencije ne može biti odlučujući faktor u nastanku i razvoju, ali svakako jeste faktor od kojeg u nekoj meri zavisi zdravlje čoveka kada govorimo o prethodno navedenim stanjima (97).

Starost i godine života kao faktor rizika za nastanak srčane insuficijencije i hipotireoze nisu dovoljni za objašnjenje patofiziologije nastanka ovih poremećaja. Pored toga, ni epidemioški podaci koji ukazuju na to nisu dovoljno precizni. Zato se u većini najnovijih kliničkih ispitivanja traga za dokazima na genetskom i molekularnom nivou koji prethode pojavi simptomatske srčane insuficijencije (99). Pozitivna porodična anamneza zato nam možda može ukazati na mogućnost nastanka nekih bolesti. Naši podaci govore da je većina pacijenata iz obe grupe (>60%) imala pozitivnu porodičnu anamnezu za razvoj kardiovaskularnih bolesti, što opet potvrđuje prethodno rečeno (Tabela 2).

Međutim, nakon ovakvih saznanja se nameće druga činjenica, možda i klinički i prognostički bitnija od svega prethodno navedenog u diskusiji. Starost, pol i porodična anamneza su zapravo nemodifikujući faktori rizika i ne postoji način uticaja na to da se isključe, ali prepoznavanje ovih činilaca je esencijalno kada je u pitanju terapija i prognoza srčane insuficijencije i hipotireoze.

U drugom delu naše studije, proučavali smo povezanost opštih kliničkih parametara svih pacijenata pre prijema u bolnicu sa nastankom srčane insuficijencije i hipotireoze u kasnijem životnom dobu.

U literaturi, već je mnogo puta do sada opisan uticaj hipotireoidizma na nastanak mnogih bolesti, kako na animalnim modelima (100, 102) tako i u kliničkim studijama (97, 98, 101). Studije na animalnim modelima navode kao primer uticaj fetalne deficijencije tiroidnih hormona na nastanak kardiovaskularnih događaja u starijem životnom dobu, mehanizmom smanjenja miokardne tolerancije na oštećenja koja nastaju u toku procesa ishemije i reperfuzije (100). Hronično umanjena funkcija štitaste žlezde može uzrokovati različite poremećaje metabolizma (104), psihičke poremećaje (103), poremećaj hormonskog statusa naročito kod žena i uzrokovati sterilitet (104), mnoga kožna oboljenja (105) itd. Međutim još uvek je malo poznato da li i u kojoj meri je hipotireoza povezana sa lošim kardiovaskularnim ishodom.

U cilju što bolje evaluacije u utvrđivanja korelacije između bolesti kao što su hipotireoza i srčana insuficijencija, pratili smo učestalost prethodnih kardiovaskularnih događaja i stanja, kao i učestalost drugih hroničnih bolesti (šećerna bolest, hipertenzija, hronična opstruktivna bolest pluća) kod svih ispitanika u periodu pre hospitalizacije, tj. u istoriji bolesti ispitanika.

Posmatrajući dužinu trajanja i lečenja srčane insuficijencije kod ispitanika obe grupe, prosečna dužina trajanja, a samim tim i lečenja SI bila je skoro 14 godina (Tabela 9). Poređenjem ove dve grupe ne postoji statistički značajna razlika u dužini trajanja bolesti, čak možemo reći da razlika uopšte i ne postoji. Neočekivano, u grupi pacijenata sa hipotireozom nije bila povećana dužina trajanja srčane insuficijencije iako literaturni podaci sugerišu drugačije. Kao mogući razlog takvog rezultata, nalazimo u pretpostavci da su možda uticali drugi važni faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti na produženje osnovne bolesti kod pacijenata koji su imali i hipotireozu, a što na ovako malo uzorku ispitanika u relativno kratkom vremenskom periodu od 5 godina, nije bilo moguće proveriti.

Dalje, pratili smo učestalost krupnih kardiovaskularnih događaja i intervencija koje slede nakon tih ozbiljnih KVS događaja. Otprilike jedna trećina pacijenata imala je u svojoj istoriji bolesti akutni infarkt miokarda, ali bez statistički značajne razlike između ispitivanih grupa (Tabela 3). Hipotireoza, manifestna ili subklinička, poznato je da utiče na mnoge metaboličke procese u organizmu. Kod subkliničke hipotireoze, pacijenti imaju problema s metabolizmom masti, povećanom telesnom težinom, a zatim se počinju razvijati aterosklerotske promene u krvnim sudovima, što dalje može razviti i ozbiljne neželjene kardiovaskularne događaje, kao što je infarkt miokarda. Ipak možemo reći da, iako je statistička analiza pokazala da je rezultat neznačajan, ukupan broj kardiovaskularnih događaja koji su po život pacijenta ugrožavajući nije

mali i zanemarljiv, pa čak u Tabeli 3 možemo videti da je čak 29 pacijenata sa dijagnozom hipotireoze imalo AIM.

U našoj studiji, pratili smo učestalost ugradnje koronarnog arterijskog bajpas grafta, (CAB) i/ili perkutane koronarne intervencije (PCI), kao i učestalost prethodne zamene valvula, kako u kontrolnoj, tako i u grupi pacijenata koji su imali hipotireozu. Ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale po učestalosti pojave ugradnje prethodnog CAB-a i PCI-a (Tabela 5), a u grupi pacijenata sa hipotireozom, statistički značajno veći broj pacijenata je imao prethodnu operaciju zamene srčane valvule (Tabela 6). Ovi rezultati su u saglasnosti sa prethodno navedenim činjenicama, ali sa studijama koje su proučavale učestalost ozbiljnih kardiovaskularnih događaja. *Park* i saradnici su istraživali povezanost preoperativnih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa subkliničkom formom nelečene hipotireoze sa učestalošću kardiohirurških intervencija. Zaključili su da su pacijenti sa ovom formom bolešću, imali veću sklonost ka nastajanju postoperativne atrijalne fibrilacije, dok na nastanak preoperativne AF i kardiovaskularnog događaja kao i samu intervenciju, hipotireoza verovatno nije imala uticaj (115). Možda odgovor leži u tome da je period od tri godine koliko su u ovoj studiji praćeni pacijenti sa hipotireozom bio veoma kratak, i da je potreban duži period disfunkcije štitaste žlezde da bi možda postakao nastanak na primer infakta miokarda, pa samim tim i ugradnju stenta (110). Pomenuti istraživači su činjenicom da je preoperativnom primenom tiroksina moguće smanjiti učestalost nastanka atrijalne fibrilacije postoperativno, indirektno naglasili da ipak hipotireoza pod još uvek nepoznatim okolnostima može isprovocirati i najozbiljnije kardiovaskularne bolesti i posledično povećati broj kardiohirurških intervencija kod takvih pacijenata.

Kao stanja koja su u tesnoj vezi sa AIM, poredili smo i učestalost pacijenata koji imaju i hronične kardiovaskularne bolesti: angina pectoris i arterijska hipertenzija. Angina pectoris javljala se visoko statistički značajno češće u grupi pacijenata sa hipotireozom, dok poređenjem ispitivanih grupa nije pronađena značajna razlika po učestalosti pojave HTA (Tabela 4 i 7).

Zatim tokom našeg istraživanja, pratili smo i učestalost hroničnih ishemijskih bolesti srca, kao što je angina pectoris, a pored toga i učestalost hronične arterijske hipertenzije kod svih ispitanika. Angina pectoris javljala se visoko statistički značajno češće u grupi pacijenata sa hipotireozom (Tabela 4). Možda objašnjenje ovakvih rezultata leži u saznanjima da hipotiroidizam u pacijentima sa ishemijskom bolešću srca smanjuje potrošnju kiseonika u tkivima, a dalje indirektno, smanjenjem učestalosti akutnog infarkta miokarda, srčane insuficijencije, zapravo

produžava aterosklerotični proces koji postaje progresivan (108). I upravo u tome i jeste klinički značaj hipotireoze, koji je ograničen na progresiju ateroskleroze i intenziviranje simptoma ishemijskih bolesti srca (106). U tretmanu angine pektoris se najčešće koriste beta blokatori, nitrati ili povremena upotreba antianginozne terapije, a nekada postojanje angine kod pacijenata sa ili bez hipotireoze može zahtevati i koronarnu angiografiju uz naknadnu angioplastiku ili koronarnu bajpass hirurgiju. Pored toga, simptomi angine pektoris, srčanih aritmija pa čak i infarkta miokarda mogu nastati i prilikom brze zamene terapije koja se koristi u tretmanu hipotiroidizma ili ishemijske bolesti srca (109). Takođe, novija istraživanja predlažu i ukazuju na potencijalnu prednost tretmana tiroksinom kod pacijenata sa hroničnim bolestima kardiovaskularnog sistema a pre svega ishemijskim bolestima na terenu osnovne bolesti kao što je hipotireoza, što svakako zvuči obećavajuće (111).

Generalno, hipotireoza može uticati i na kontraktilnost samog miokarda, suptilno smanjući njegovu kontraktilnu sposobnost. *Kahaly* u svom istraživanju detaljno navodi patofiziološke procese koji se događaju kod pacijenata koji imaju subhronički hipotireoidizam (113). On navodi da, u miru, srčane strukture i funkcija srca kod hipotireoidnih pacijenata ostaju nepromenjeni, dok u naporu kardiovaskularni i respiratorni sistem, pokušavajući da se prilagode nastaloj situaciji, zapravo posledično slabe svoje normalne fiziološke funkcije. Takođe navodi da su takve promene reverzibilnog karaktera, odnosno da se sa eutiroidizmom vraća i normalna funkcija miokarda i respiratornog sistema.

Kao drugi mehanizam kojim hipotireoza utiče na kardiovaskularni sistem, u literaturi se pominje tzv. protok-posredovana vazodilatacija, marker endotelne funkcije, koja je značajno umanjena u hipotireoidizmu, a smanjena varijabilnost srčane frekvence, marker autonomne aktivnosti je zapravo u direktnoj vezi sa hipofunkcijom parasimpatikusa (109, 111). Ovi podaci su indirektno u saglasnosti sa našim, jer poređenjem ispitivanih grupa nije pronađena značajna razlika po učestalosti pojave HTA (Tabela 7), što zapravo znači da su parametri miokardne kontraktilnosti registrovani pre svega u miru, ali i kod osoba starijih od 60 godina, što je svakako limitirajući faktor kada je u pitanju realna procena kontraktilnosti miokarda kod pacijenata sa smanjenjom funkcijom štitaste žlezde.

Poređenjem učestalosti nastanka drugih hroničnih bolesti kod naših ispitanika, kao što su dijabetesna bolest, hronična obstruktivna bolest pluća i hronična bubrežna insuficijencija, nije pronađena statistički značajna razlika između grupa, ni u jednom od pomenutih bolesti (Tabela 7

i 8). Hipotireoza kao hronično stanje rezultira malim povećanjem koncentracije lipoproteina niske gustine (LDL) holesterola i smanjenjem koncentracije lipoproteina velike gustine (HDL), pa dakle nastaju promene koje povećavaju rizik za razvoj ateroskleroze ali i koronarne bolesti. U nastanku i progresiji šećerne bolesti takođe mogu biti uključeni faktori kao rizika kao što su hiperlipidemija i hipertenzija, koja se javlja sa povećanom učestalošću u današnje vreme (107, 112), što i nije bio slučaj sa našim pacijentima. Sa druge strane, postoje i studije koje govore drugačije. *Delitala* i saradnici su sprovedi studiju na velikim uzorkom pacijenata uzrasta od 14-102 godine života, koji su imali dijagnozu hipo ili hipertiroidizma. Proučavali su uticaj disfunkcije tiroidne žlezde na debljinu karotidne intime u prisustvu aterosklerotskog plaka kao faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Zaključili su da disfunkcija štitaste žlezde ne utiče direktno na promenu aterosklerotičnog plaka kao i na intimu krvnog suda, kao i da tretman tireoidnim hormonima ne može smanjiti remodelovanje arterijskog krvnog suda i ateroskleroze karotidnih krvnih sudova. Dakle na osnovu ovih literaturnih podataka, možemo reći da je nastanak i progresija aterosklerotičnih promena u pacijenata sa disfunkcijom tireoidee, predominantno vezana i zavisi od starosti, pola, koncentracije LDL-a, prisustva dijabetes i prethodnih vaskularnih događaja ali i od upotrebe statina kod tih pacijenata, a ne od hipofunkcije štitaste žlezde i smanjenih koncentracija tireoidnih hormona u krvi (114).

Na kraju, poređenjem učestalosti postojanja HOBP-a i HBI-e u istoriji bolesti ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale. Imajući u vidu da je prosečna starost ispitanika u našem istraživanju bila preko 80 godina, hipotireozu faktorom rizika za nastanak ovih hroničnih bolesti ne možemo nazvati. Takođe, u pitanju su bili pacijenti kod kojih je bilo i udruženih komorbiditeta, koji značajno mogu uticati na progresiju drugih stanja, kao na primer HTA, šećerna bolest i angina pectoris kao posledicu mogu imati HBI, ali nekada i HOBP, pa je zbog toga vrlo teško u gerijatrijskoj populaciji hipotireozu posmatrati kao izolovan poremećaj.

Na samom prijemu pacijenata, pratili smo i opšte kliničke parametre kao što su vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i srčane frekvence (Tabela 10). Ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale ni po srednjim vrednostima sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska niti prosečnoj srčanoj frekvenci svih pacijenata iz obe grupe na prijemu. Međutim, ako pogledamo vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u Tabeli 10, primetićemo da generalno postoje povišene vrednosti tenzije u pacijenata sa hipotireozom, dok u grupi pacijenata sa SI srednje vrednosti nešto niže. Pacijenti sa hipotireozom imaju takođe i više vrednosti srčane frekvence. Pored toga, dužina

trajanja SI kod pacijenata (Tabela 9) obe grupe bio je jako dug (preko 13 godina u proseku), pa i ako pri tome uzmemo u obzir starost naših ispitanika (preko 80 godina), očekivano je da budu povišene prosečne vrednosti i sistolnog i dijastolnog pritiska. Iako nema statistički značajne razlike u vrednostima AP pacijenata na prijemu, ova saznanja se ne mogu zanemariti, jer se u literaturi pominje povezanost vrednosti arterijskog pritiska sa promenjenim vrednostima tiroidnih hormona kod pacijenata sa hipotireozom.

Amouzegar je proučavao korelaciju srednjeg, sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska na uzorku od 4756 ispitanika koji nisu imali prethodno otkrivenu disfunkciju štitaste žlezde. Zaključio je da kod eutiroidnih ispitanika je koncentracija fT4 hormona u korelaciji sa merenim vrednostima pritiska, dok vrednosti TSH u serumu ne koreliju sa porastom ili smanjenjem arterijskog pritiska (116). Sa druge strane, studija sličnog obima, sprovedena nad ispitanicima koji su bili podeljeni u dve grupe (hipotiroidni i eutiroidni pacijenti), navodi značaj monitoringa arterijskog pritiska i primene tiroksina kod hipotireoidnih pacijenata, jer je njihovi rezultati govore o uskoj povezanosti hipertenzije i disfunkcije štitaste žlezde (117). Dakle, naši rezultati su u saglasnosti sa literaturnim podacima, jer smo poređenjem ispitivanih grupa po učestalosti pojave HTA u periodu pre hospitalizacije zaključili da ne postoji značajna razlika (Tabela 7), kao ni poređenjem srednjih vrednosti arterijskog pritiska kod pacijenata obe grupe. Ipak, autori prethodnih studija naglašavaju da hipertenzija kao važan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, se ne može nikako posmatrati usamljeno i odvojeno pri hipotireoidizmu, već se uvek moraju uzeti u obzir i drugi kofaktori kao što su hiperlipidemija, šećerna bolest, gojaznost, bubrežne bolesti, nelečena hipotireoza itd., koji su prisutni u preko 90% pacijenata u studijama koje ispituju disfunkciju štitaste žlezde, a važni su kao faktori koji povećavaju kardiovaskularni rizik. Osim toga, teško je samo na osnovu jednog merenja arterijskog pritiska na prijemu pacijenta u bolnicu, zaključiti da li su takve vrednosti parametar kardiovaskularnog rizika, ali svakako nam daje važne smernice i predloge da se neka naša buduća istraživanja baziraju na ovom saznanju.

Normalna funkcija štitaste žlezde igra važnu ulogu u regulaciji ćelijske aktivnosti, utiče na nivo bazalnog metabolizma ali i generalno celog metabolizma (118, 119). Tako je tiroidna disfunkcija je često povezana sa dislipidemijom i narušenim metabolizmom minerala. Hipotiroidizam je poznato da izaziva hiperholesterolemije, povišene koncentracije lipoproteina male gustine (LDL) i hipertrigliceridemije (120). U dostupnoj literaturi se navodi da su visoke koncentracije TSH-a povezane sa abnormalno povišenim vrednostima serumskih lipida (121), kao

i da visok nivo TSH-a u krvi podstiče povećanu oksidaciju LDL čestica (122). Štaviše, povećani kardiovaskularni rizik pacijenata u toku disfunkcije štitaste žlezde se i odnosio na poremećen lipidni profil, endotelnu disfunkciju, metaboličke, hormonalne i hemodinamske promene i poremećaj procesa koagulacije. Zbog toga se i smatra da pacijenti sa hipotireoidizmom spadaju u pacijente sa visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (123).

U cilju što detaljnije i jasnije evaluacije uticaja hipotireodizma na prognozu i ishod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, pratili smo standardne biohemijske parametre u krvi pacijenata. Kod naših bolesnika smo posmatrali vrednosti sledećih hematoloških i biohemijskih parametara: hemoglobina, ureje, kreatinina, natrijuma, kalijuma, glukoze, holesterola, HDL-a, LDL-a, triglicerida, sedimentacije i CRP-a. U posebnom delu ove diskusije govorićemo o hormonskom statusu naših ispitanika sa i bez disfunkcije štitaste žlezde u čijoj je osnovi hronična bolest, srčana insuficijencija.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, praćenje elektrolitnog statusa, naročito natrijuma (Na) i kalijuma (K) je od vitalnog značaja. Generalno, kod 7% pacijenata starosne dobi preko 65 godina u odsustvu akutnog oboljenja ustanovljeno je da su nivoi serumskog natrijuma ispod 137 mEq/l ili niži, a hiponatrijemija i hipokalijemija su najčešći elektrolitni disbalansi kod hronično ali i hospitalno lečenih bolesnika. Prevalencija hiponatremije raste u starijoj životnoj dobi, a jedno od hroničnih oboljenja koje je često praćeno hiponatrijemijom je hronična srčana insuficijencija, naročito ako se zna da su diuretici lekovi prvog izbora u lečenju takvih bolesti. Elektrolitni disbalans može dovesti do pojave aritmija ali i do povećanja toksičnosti nekih lekova koje pacijent uzima (digoksin). U našem istraživanju, poređenjem srednjih vrednosti serumskih elektrolita (Na i K) na prijemu, nije dobijena statistički značajna razlika između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe (Tabela 11), te dakle, za svaku promenu u elektrolitnom statusu kod ovih pacijenata za sada možemo okriviti srčanu insuficijenciju, dok efekat hipotireoze na koncentraciju natrijuma i kalijuma u serumu još uvek nije opisan i poznat u literaturi.

Sa druge strane, kada govorimo o elektrolitima, bitno je opet navesti podatak da je gotovo trećina svih ispitanika imalo dijagnozu hronične bubrežne insuficijencije (Tabela 8). Hiponatremija kod ovakvih pacijenata nastaje kao rezultat iz čistog poremećaja "raspolaganja" vodom od strane bubrega, dok spoljašnja ravnoteža natrijuma obično ostaje dobro regulisana (118). Dakle, imajući u vidu da smo imali približno isti broj pacijenata koji su imali dijagnozu HBI

u obe grupe, onda je i možda razumljivo zašto ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima elektrolita ako uporedimo grupu pacijenata sa hipotireozom+SI i grupu sa srčanom insuficijencijom. Prethodna istraživanja kako na animalnim modelima tako i na čoveku, opisuju povezanost poremećaja funkcije bubrega sa hipotireozom. Neki autori navode ozbiljna oštećenja funkcije bubrega u hipotireozu pacijenta (126). U eksperimentalnim istraživanjima, postoje podaci da amjodaronom-indukovan hipotiroidizam kod pacova je bio povezan sa akutnim smanjenjem bubrežne funkcije, koje je reverzibilnog karaktera i nestaje nakon prekida upotrebe amjodarona (127).

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je sindrom koji nastaje kao posledica postepenog, progresivnog i ireverzibilnog smanjenja glomerulske filtracije do konačnog stadijuma uremije. Pored promena u volumenu i sastavu telesnih tečnosti i elektrolita (Na, K), karakteriše se zadržavanjem uremijskih toksina (ureje, kreatinina, mokraćne kiseline, fenoli, indoli i dr.), nastalih uglavnom u toku metabolisanja proteina, ali i disbalansom mnogih hormona. Poređenjem srednjih vrednosti azotnih materija na prijemu pacijenata, dobijena je statistički značajna razlika u visini kreatinina i visoko statistički značajna razlika u visini uree između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe (Tabela 13). I podaci iz prethodnih istraživanja su u saglasnosti sa našim saznanjima. *Khatiwada* i saradnici su putem studije preseka pratili povezanost HBI i promenjenih vrednosti standardnih biohemijskih parametara kod hipotoidnih pacijenata (128), i zaključili da je progresija HBI praćena progresijom hipotireoidizma, odnosno da je HBI važan faktor rizika za nastanak i razvoj hipotireoze, ali i da je obrnuto, hipotireoza takođe faktor rizika za HBI. Ovakav zaključak doneli su pre svega na osnovu vrednosti uree, kreatinina koje su korelirale sa vrednostima TSH-a kod svih pacijenata.

Dalje, praćenjem vrednosti serumske koncentracije hemoglobina, C-reaktivnog proteina i sedimentacije na prijemu u bolnicu kod ispitanika, možemo reći da se ispitivane grupe nisu značajno razlikovale ni po srednjim vrednostima hemoglobina (Hg), ni po vrednostima C-reaktivnog proteina (CRP) ali ni po vrednostima sedimentacije eritrocita na prijemu (Tabela 12). *Shanta* i saradnici (129) zaključuju da pacijenti sa metaboličkim sindromom koji imaju povišen CRP imaju povećani rizik za subkliničku hipotireozu. *Gupta* i saradnici su proučavali povezanost različitih inflamatornih faktora (CRP, IL-6) sa hipotireozom i, zaključili da su povišene vrednosti ovih markera u pozitivnoj korelaciji sa progresijom bolesti, ali i sa drugim poremećajima, kao što je dislipidemija. Takođe, navode i zapažanje da su ove vrednosti inflamatornih markera znatno

više u nelečenih pacijenata (138).

Dakle, CRP je pokazatelj sistemske inflamacije i predstavlja faktor rizika za kardiovaskularnu bolest jer stanje blage inflamacije može da doprinese povećanom kardiovaskularnom riziku (129, 138). Pošto i akutna i hronična inflamacija remete endotel-zavisnu vazodilataciju, endotelna disfunkcija može da bude mehanizam kojim blaga inflamacija može da utiče na aterosklerozi i kardiovaskularni događaj. Pacijenti sa subkličkom hipotireozom često imaju endotelnu disfunkciju, blagu inflamaciju i povećanu prevalencu ateroskleroze i kardiovaskularnog događaja. Vrednosti CRP-a u našoj studiji su bile prilično homogene i, hipotireoza, u našem slučaju, nije u korelaciji sa inflamacijskim parametrima, verovatno iz razloga postojanja različitih komorbiditeta kod većine pacijenata.

Dobro je poznato da tireoidni hormoni regulišu aktivnost enzima, koji imaju ključnu ulogu u metabolizmu lipoproteina. Zato hipotireoza predstavlja jedno od oboljenja, koja su često praćena sekundarnim dislipidemijama. U osnovi povezanosti hipotireoze i ateroskleroze je aterogeni lipidni profil, definisan povećanim koncentracijama ukupnog holesterola, holesterola lipoproteina male gustine (LDL), apolipoproteina B, lipoproteina(a) i, često, triglicerida. Iako je u poslednjih 20 godina, nekoliko studija proućavalo povezanost između subkličke hipotireoze i lipida u serumu, taćna veza između hipotireoze, lipidnog statusa i kardiovaskularnog ishoda je i dalje nejasna.

U našem istraživanju, poređenjem srednjih vrednosti ukupnog holesterola, LDL-a i triglicerida dobijena je visoko statistički znaćajna razlika između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe ($p < 0,01$) dok se one nisu razlikovale po prosećnim vrednostima HDL-a ($p > 0,05$) (Tabela 14). Druga istraživanja nagoveštavaju da oko 90% osoba sa izraćenom hipotireozom ima hiperlipidemiju i nivo ukupnog holesterola i LDL-a je za oko 30% viši kod osoba sa hipotireozom (130, 131). Nivo triglicerida i VLDL je normalan ili povišen, a podaci o vrednostima HDL su različiti, najveći broj studija ipak pokazuje da su vrednosti HDL normalne ili blago povišene. Dakle, literaturni podaci navode i kvantitativnu i kvalitativnu povezanost promena lipidnog profila sa subkličkom hipotireozom. Međutim, 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 (124).

Mehanizmi nastanka dislipidemije u hipotireozu su vrlo jasni. Dobro je poznato da tireoidni hormoni regulišu aktivnost enzima, koji imaju ključnu ulogu u metabolizmu lipoproteina: indukuju 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, enzim koji započinje biosintezu holesterola *de novo* katalizujući konverziju HMG-CoA u mevalonat, a istovremeno, aktiviraju LDL receptore, zahvaljujući činjenici da promotor LDL-receptorskog gena poseduje tri-jod-tironinu (T3) odgovarajući element (TRE), odgovoran za regulaciju ekspresije ovog gena (131, 132). Zatim, zahvaljujući specifičnim vezujućim mestima za tiroksin na apolipoproteinu B, tireoidni hormoni inhibiraju oksidaciju LDL, stimulišu lipoproteinsku lipazu (LPL), enzim koji učestvuje u katabolizmu trigliceridima bogatih lipoproteina, stimulišu hepatičnu lipazu (HL), koja vrši hidrolizu HDL2 u HDL3 i katabolizam IDL u LDL.

Dosadašnji rezultati kliničkih studija koje su pratile nivo serumskih lipida kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom su nekonzistentni. Uglavnom se smatra da subkliničku hipotireozu prate povećane serumske koncentracije ukupnog i LDL-holesterola, što je bilo i u našem istraživanju detektovano.

Naši rezultati pokazuju evidentnu dislipidemiju kod pacijenata sa hipotireozom, koja se odlikuje povećanjem vrednosti ukupnog holesterola, LDL-a i triglicerida (Tabela 14) a takođe učestalost HLP-a bila je visoko statistički značajno viša u grupi pacijenata sa hipotireozom nego u kontrolnoj grupi (Grafikon br. 3). Ovo saznanje vrlo je važno, obzirom da poslednjih godina imamo tendenciju porasta učestalosti hipotireoidizma, naročito kod žena starijih od 60 godina.

Jedna velika epidemiološka studija je pokazala pozitivnu povezanost serumskog TSH i dislipidemije i tako pokazala da subklinička hipotireoza predstavlja intermedijarno stanje između eutiroidoze i klinički izražene hipotireoze kada je u pitanju lipidni profil (125).

Zha i saradnici su proučavali subklinički hipotireoidizam kao nezavisni faktor rizika za nastanak ateroskleroze. Opisali su dislipidemiju kod pacijenata sa hipotireoidizmom koja nastaje kao posledica procesa lipidne peroksidacije, a koja je ključni poremećaj u hipotireoidnih pacijenata ako govorimo o hipotireozu kao faktoru rizika za druge poremećaje (139). Veoma obimna studija *Colorado*, koja je sprovedena u SAD, proučavala je povezanost hipotireoidizma sa dislipidemijom (140). Njihovi rezultati su potvrdili saznanja i tvrdnje iz svih prethodnih manjih studija, da je znatno narušen lipidni profil pacijenata sa hipofunkcijom štitaste žlede u odnosu na eutiroidne pacijente.

Postoje, međutim, i istraživanja čiji rezultati potpuno isključuju povezanost subkliničke hipotireoze i dislipidemije (133-137). Rezultati nekih istraživanja ukazuju i na povećane koncentracije apolipoproteina B i lipoproteina (a), kod bolesnika sa subkliničkom hipotireozom, u odnosu na eutireoidne osobe, dok se koncentracije triglicerida, HDL-holesterola i apolipoproteina AI nisu statistički značajno razlikovale među ovim grupama ispitanika.

Hueston i saradnici istražujući hipotireozu kao potencijalni faktor rizika na nastanak hiperholesterolemije, ispitali su promene u vrednostima holesterola, triglicerida, LDL i HDL holesterola kod hipo i eutiroidnih pacijenata. U svojim zaključcima navode da dilipidemije koje postoje kod pacijenata sa hipotireozom zapravo ne mogu biti isključivo posledica ovog hormonskog disbalansa, već se za abnormalnosti pre svega holesterola i triglicerida moraju okriviti i drugi kofaktori, kao što su starost, pol, rasa, komorbiditeti, upotreba lekova koji snižavaju nivo lipida krvi (141).

Obzirom da hipotireoza može postojati godinama pre nastanka kliničkih simptoma, ili dijagnostikovanja kod subkliničkih formi, ukoliko dislipidemija perzistira svakako je neminovan nastanak i progresija već postojećih aterosklerotskih promena, a ateroskleroza jeste jedan od ključnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Kada govorimo o poremećaju metabolizma lipida, vrlo čest propratni poremećaj je poremećaj u metabolizmu ugljenih hidrata, a nikako ga ne treba ni zanemariti kada govorimo o potencijalnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. U poremećajima funkcije tireoideje, čak i kada su subklinički, dislipidemija je često udružena sa drugim metaboličkim poremećajima koji indukuju insulinsku rezistenciju i oksidativni stres a sve to povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti (135-141). Veliki broj studija (142-144) na animalnim modelima pokazuje da su u hipotireozu periferna tkiva-masno i mišićno tkivo slabije osetljivi na insulin.

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 (135-141). Kod hipotireoidnih 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 (141). U našoj studiji, poređenjem srednjih vrednosti glikemije našte na prijemu, nije dobijena statistički značajna razlika između grupe sa hipotireozom i kontrolne grupe (Tabela 11).

Dakle, različiti rezultati dobijeni navedenim opservacionim studijama mogu se objasniti

mnogobrojnim razlozima kao što je različita starost posmatranih ispitanika, nacionalnost, pol, stepen i trajanje hipotireoze.

Hipotireoza je poremećaj metabolizma uzrokovan smanjenjem količine hormona štitaste žlezde u telu, koji se očituje s' brojnim simptomima. Jako retko vrednosti hormona T3 i T4 mogu biti u granicama normale, ili čak povišene, a greška je na pojedinim tkivima koja nemaju receptore za hormone tiroidee te njihov učinak izostaje.

Posmatranjem vrednosti TSH-a i fT4 u krvi naših ispitanika saznajemo interesantne činjenice. Ispitivane grupe su se na prijemu visoko statistički značajno razlikovale u vrednostima TSH-a ($p < 0,01$) i značajno u nivoima fT4 ($p < 0,05$), dok se posle godinu dana lečenja, razlika u TSH gubi ($p > 0,05$) a u vrednostima fT4 i dalje visoko statistički značajno održava ($p < 0,01$). Svim pacijentima sa hipotireozom uvedena je supstituciona terapija levotiroksinom tokom hospitalizacije (Tabela 15). Prethodne studije navode slične podatke.

Zha i saradnici su potvrdili da hipotireoza sa značajno promenjenim vrednostima TSH ($TSH \geq 10$ mIU/L) je povezana za nastankom i progresijom ateroskleroze (139). Colorado studija navodi značajne činjenice da vrednosti lipida koreliraju za vrednostima TSH-a, ali i sa primenjenom terapijom za lečenje hipotiroidizma vrednosti lipida i hormona značajno se redukuju (140). Sa druge strane, neki autori nisu mogli na osnovu vrednosti TSH i fT4 da procene rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, što i jeste teško, ali se zato uvek u obzir uzimaju i drugi biohemijski parametri, kao opšti klinički parametri (145).

Pored svega navedenog, i 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.

Ako poredimo prognostički značaj TSH u odnosu na fT4, naši rezultati pokazuju da se fT4 povišene vrednosti odpravaju i nakon terapije, pa možda ovom horomu možemo pridodati veći značaj. Međutim, kada je u pitanju korelacija sa kardiovaskularnim bolestima, u literaturi se ipak navodi saznanje da je TSH parametar kojije usko povezan sa KVS bolestima, odnosno da je senzitivniji indikator nastnka rizika za kardiovaskulane bolesti od fT4, i da su vrlo vrednosti slobodnog tiroksina vrlo često u referentnom opsegu iako pacijent ima dijagnostikovanu disfunkciju štitaste žlezde (147).

U našoj studiji nakon primene terapije levotiroksinom tokom godinu dana, dolazi do značajnog sniženja nivoa TSH u obe grupe pacijenata, dok vrednosti fT4 zadržavaju svoj trend, pa su čak i u porastu, naročito u grupi pacijenata sa hipotireozom (Tabela 15). Zanimljivo, neka istraživanja su otkrila normalizaciju lipidnog profila u hipotiroidnim pacijentima u toku i nakon terapije tiroksinom (124). Slične podatke navode i autori studije koja je zapravo proučavala molekularne mehanizme progresije subhronične hipotireoze (146). Interesantno je zapažanje u tom istraživanju, da zapravo promene u lipidnom statusu, inflamaciji i/ili oksidacionom stresu su dokaz endotelijalne funkcije u pacijenata sa smanjenom funkcijom štitaste žlezde, i da na osnovu vrednosti serumskog nivoa azot monoksida može dozirati supstituciona terapija levotiroksinom. Ovi podaci su klinički značajni, jer smo i u našim rezultati dokazali da postoji promena hormonskog statusa nakon terapije levotiroksinom, a samim tim kao posledica imaćemo i u manjoj ili većoj meri regulisanje i lipidnog statusa, pa samim tim i smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika na dalju progresiju kardiovaskularnih bolesti.

Pored standardnih laboratorijskih i hormonskih parametara, za postavljanje dijagnoze ali i za procenu kako trenutnog stanja tako i prognoze bolesti važni su nam parametri koje dobijamo na osnovu fizikalnog pregleda. U našem istraživanju pratili smo veliki broj parametara u toku hospitalizacije ispitanika kao što su učestalost pojave subjektivnog osećaja zamaranja, osećaja gušenja, stenokardije, učestalost pojave nabreklih vena vrata, bazalnih pukota, galopa, hepatomegalije i pretibijalnih edema kod ispitanika.

U kliničkoj slici hronične srčane insuficijencije dispneja je svakako prvi i osnovni znak SI, a javlja se kao posledica povećanog napora pri disanju. U početnoj fazi javlja se samo tokom fizičke aktivnosti, a kasnije postaje prisutna i u mirovanju. Pored toga, javlja se ortopnea - dispneja u ležećem položaju, nastaje zbog prelaženja tečnosti iz abdomena i donjih ekstermiteta u grudni koš. Bolesnici zapažaju da se u toku noći, pokušavajući da spavaju na niskom jastuku, bude sa osećajem kratkog daha, nedostatka vazduha i kašljem. Zamor, slabost, smanjenje tolerancije napora su česti simptomi SI. Takođe, javljaju se anoreksija, mučnina, povraćanje, tup bol u predelu jetre. Kod starijih pacijenata usled slabije prokrvljenosti mozga nastaju konfuzija, smanjenje koncentracije, pamćenja, glavobolje, nesаницe. Nesanici doprinosi i učestalo noćno mokrenje. Karakteristični srčani otoci oko skočnih zglobova i na potkolenicama, najizrazitiji su uveče, testasti, nastaju pod dejstvom zemljine teže. I drugi organi mogu biti oštećeni, pa je jetra uvećana, bolna, kasnije postaje sve čvršća, ascites (nakupljanje tečnosti u trbušnoj duplji), žutica nastaju zbog

oštećenja jetre. Mogu postojati i drugi objektivni znaci: bleđi, hladni i vlažni ekstermiteti, smanjeno izlučivanje mokraće.

Poređenjem učestalosti objektivnih znakova kod ispitanika obe grupe, primetili smo statistički značajne razlike. Veći broj ispitanika sa hipotireozom je imao je simptome kao što su osećaj gušenja, prisustvo bazalnih pukota ali i prisustvo pretibijalnih edema. Osećaj zamaranja je bio prisutan kod većine ispitanika ali poređenjem eksperimentalne i kontrolne grupe kada je u pitanju ovaj parametar nije postajala statistički značajna razlika. Učestalost ostalih parametara kod ispitanika obe grupe nije se značajno razlikovala poređenjem. Dakle, osećaj gušenja, prisustvo edema i bazalnih pukota jesu klinički parametri na osnovu kojih se može reći da je u pitanju teža forma srčane insuficijencije, odnosno progresija i simptomi koji govore u prilog pogoršanju osnovne bolesti. Ako još imamo podatak da su pacijenti sa subkliničkom hipotireozom u većem broju imali ovakve simptome, onda možemo upravo disfunkciju štitaste žlezde povezati i na neki način okriviti za progresiju već postojeće srčane bolesti. U prethodnom poglavlju, govorili smo o značaju tiroidnih hormona u metabolizmu lipida i ugljenih hidrata, što samo dodatno potkrepljuje naše sumnje. Evaluacijom objektivnih i subjektivnih simptoma bolesti u kombinaciji sa laboratorijskim parametrima sa velikom sigurnošću možemo reći da je zapravo hipotireoza značajan kofaktor u progresiji postojeće hronične srčane insuficijencije.

Osim potvrde prisustva simptoma i znakova same bolesti, postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije zahteva i objektivne dokaze postojanja strukturnog ili funkcionalnog oštećenja miokarda. Zapravo, proverenim dijagnostičkim sredstvima je potrebno proveriti simptome srčane insuficijencije, izmeriti ejectionu frakciju leve komore kao i proveriti postojanju relevantnog strukturnog oboljenja srca (hipertrofija LK/dilatacija leve pretkomore) i/ili dijastolne disfunkcije.

Kod svih pacijenata koji su bili uključeni u studiju, pratili smo promene na EKG nalazu, kao što su sinusni blok, blok leve i desne grane, ST i T promene ali i promene ritma po tipu Arrhythmie absolute. Ehokardiogram pruža pouzdane podatke o veličini srčanih šupljina, sistolnoj i dijastolnoj funkciji komora, debljini zidova i stanju valvula (148). Ove informacije su neophodne za odluku o najboljem lečenju. EKG daje jasan uvid u srčani ritam i frekvenciju, poremećaje sprovođenja, hipertrofiju zidova leve komore i stanje miokarda. Nalaz na EKG-u visoko se statistički značajno razlikovao između grupa i to tako da su se ST i T promene i apsolutna aritmija češće javljale u grupi pacijenata sa hipotireozom (Grafikon br. 4). *Alonso* i saradnici su takođe

proučavali uticaj tiroidnih hormona na elektrokardiografske abnormalnosti. Zaključili su da kod hipotireoidnih pacova sve promene koje se dešavaju u kontraktilnosću miokarda a registruju putem EKG-a, su rezultat povišenih vrednosti cirkulišućeg TSH-a (149). Ovi podaci su značajni jer upravo potvrđuju naše sumnje o hipotireozu kao značajnom kofaktoru kod pacijenata sa hroničnom srčanom bolešću.

Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije zahteva primenu neinvazivnih i invazivnih metoda, kako kardioloških tako i nekardioloških. Ehokardiografija je, zbog svoje pouzdanosti, dostupnosti, sigurnosti i cene najpouzdanija i najčešće primenjivana. Ehokardiografija pruža pouzdane informacije o morfologiji miokarda (volumeni, geometrija i masa), perikarda, zalistaka i aorte, kao i funkciji srca (globalna i regionalna kontraktilnost desne i LK, dijastolna funkcija LK, funkcija srčanih zalistaka). Kod svih pacijenata, analizirali smo stepen ejeckione frakcije leve komore (EF). Učestalost $EF < 45\%$ bila je visoko statistički značajno veća u grupi pacijenata sa hipotireozom (Grafikon br. 6). Nakon godinu dana od prethodnog merenja EF, kod svih pacijenata, opet smo analizirali stepen ejeckione frakcije leve komore (EF). Nakon godinu dana lečenja, značajna razlika se i dalje održava ali na račun kontrolne grupe (Grafikon br. 7). *Meena* je proučavao uticaj hipotireoze na parametre sistolne i dijastolne funkcije leve komora, uz merenje koncentracija tiroidnih hormona u krvi (150). Prosečna vrednost EF u ovoj studiji bila je 54.9 ± 5.55 , dok je u našoj studiji prosečna vrednost bila je ispod 50% , obzirom da je veći broj pacijenata imao vrednost $EF < 45\%$. Ova razlika u rezultatima verovatno je posledica drugih parametara koji su uticali, pa na primer prosečna starost ispitanika u pomenutoj studiji bila je oko 45 godina i bez dislipidemije, dok su kod nas svi pacijenti bili stariji od 70 godina, sa poremećenim lipidnim profilima. I pored toga, njihovi rezultati navode podatak da su pacijenti sa hipotireozom imali značajno smanjenje dijastolne funkcije miokarda u odnosu na zdrave ispitanike, što je indirektno u saglasnosti sa našim rezultatima, jer vrednost EFLK uvek treba tumačiti u sveobuhvatnom kliničkom kontekstu.

Kod svih pacijenata, analizirali smo i učestalost hipertrofije leve komore. Hipertrofija leve komore statistički se značajno češće javljala u grupi pacijenata sa hipotireozom (Grafikon br. 8). Pored toga, i perikardni izliv se visoko statistički značajno češće javljao u grupi pacijenata sa hipotireozom (Grafikon br. 10). Ehokardiografski nalaz uvećanja leve komore kao funkcionalno važnog dela srca, je parametar na osnovu kojeg procenjumeo stepen SI ali i prognozu daljeg toka bolesti. Sa druge strane, *Smit* i saradnici su 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 (151). 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 hemodinamsko opterećenja usled hiperkinetskog stanja kardiovaskularnog sistema (151).

Naši rezultati ukazuju na to da pacijenti sa hipotireozom se nalaze u ozbiljnijoj fazi srčane insuficijencije, posmatrajući i objektivne simptome ali i parametre leve komore do kojih smo došli na osnovu dodatnih dijagnostičkih procedura.

Na kraju, analizirajući stepen srčane insuficijencije prema NYHA klasifikaciji, ispitivane grupe su se visoko statistički značajno razlikovale po učestalosti pacijenata po NYHA klasama i to tako da je značajno više njih bilo sa klasom III i IV u grupi sa hipotireozom (Grafikon br. 5). Ovo je još jedan podatak koji govori u prilog svemu navedenom. Previše je parametara koji govore i potvrđuju da je hipotireoza saučesnik u progresiji hronične srčane insuficijencije kod starih osoba, da bi smo odbacili svaku sumnju u to.

Lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (sistolna srčana insuficijencija) ima za cilj smanjenje simptoma i znakova bolesti, smanjenje broja hospitalizacija i smanjenje mortaliteta (152-154).

Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije i svih evropskih vodiča, diuretici su jedna od pet grupa lekova koje se smatraju terapijom izbora u lečenju hipertenzije. Opšte je prihvaćeno da kombinacija ACE inhibitora, beta blokatora i diuretika ima najbolji klinički efekat i treba je primeniti što je moguće pre nakon postavljanja dijagnoze. ACE inhibitori imaju umeren uticaj na remodelovanje LK, dok beta blokatori dovode do značajnog poboljšanja EFLK. Beta blokatori imaju i antiishemijski efekat i efikasniji su u smanjenju rizika od naprasne srčane smrti i smanjenju ukupnog mortaliteta (154-158).

Diuretike Henleove petlje, antagoniste aldosterona, digoksin, antiaritmike, nitrata visoko statistički značajno češće su uzimali pacijenti u kontrolnoj grupi (Tabela 27, 28, 31, 32, 35). Ovi podaci su donekle i očekivani i u skladu su sa preporukama o lečenju srčane insuficijencije. Međutim, kod pacijenata koji imaju i pridruženu hipotireozu, možda treba očekivati promenu doziranja pojedinih lekova ali ne i promenu terapijskog rezima, obzirom da je pri pogoršanju

osnovne bolesti kao što je hronična srčana insuficijencija prvi korak povećanje doze pojedinih lekova. Sa druge strane, beta blokatore i antikoagulantnu terapiju su visoko statistički značajno češće su uzimali pacijenti sa hipotireozom (Tabela 30, 34). Obzirom da su hipotireoidni pacijenti u našem istraživanju bili skloniji pojavi galopa i aritmiji absoluti, onda su i ovakvi podaci o primenjenoj terapiji očekivani. Takođe, kako lečenje beta blokatorima treba započeti kod stabilnih bolesnika sa srčanom insuficijencijom, sa postepenim povećanjem doze do ciljane ili do one koja se maksimalno podnosi, smatramo da je mali broj ispitanika koji je bio u stabilnom stadijumu i mali broj koji je uzimao beta blokatore, pa na tako malo uzorku ne možemo sa sigurnošću tvrditi da je upotreba beta blokatora značajan podatak kod pacijenata koji imaju i hipotireozu.

Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti uzimanja ACE inhibitora, blokatora AT1 receptora između grupa, kao ni acetilsalicilne kiseline (Tabela 29, 33). Zapravo, kod pacijenata sa SI sa ili bez pridružene hipotireoze je indikovana upotreba ACE inhibitora, tako da je ovaj rezultat očekivan. Generalno, upotreba hronične terapije kod naših ispitanika se razlikovala, i zavisila je pre svega od težine srčane insuficijencije svakog bolesnika, ali podatak koji bi verovatno bio od značaja za našu studiju je evaluacija primene levotiroksina kod obe grupe pacijenata. Prethodne studije opisuju normalizaciju mnogih parametara kako laboratorijskih (lipidi) tako i objektivnih nakon dugotrajne primene levotiroksina, međutim demografske karakteristike naših ispitanika su veliki limitirajući faktor bile u pogledu ovakvog traganja, obzirom da su u pitanju bili stariji ispitanici od 80 godina a praćenje njihovog stanje nakon terapije levotiroksinom svakako da zahteva duži vremenski period terapije.

Nakon godinu dana praćenja svih ispitanika, procenili smo ishod bolesti kod svih i naši rezultati pokazuju da se status među grupama visoko statistički značajno razlikovao. Zapravo, učestalost umrlih u grupi sa hipotireozom bila je značajno viša u prvih godinu dana lečenja u odnosu na drugu grupu ispitanika (Tabela 36).

Na kraju, pratili smo i ishod lečenja kod svih pacijenata. Grupe, kako kontrolna tj. pacijenti sa dijagnozom srčane insuficijencije, tako i eksperimentalna odnosno grupa pacijenata koja je pored osnovne bolesti imala i hipotireozu, su se statistički značajno visoko razlikovale po ishodu lečenja. Smrtnost bila značajno viša u grupi pacijenata sa hipotireozom u odnosu na drugu grupu pacijenata (Grafikon br. 11). I druga istraživanja su potvrdila naša saznanja (117, 140, 145, 147, 148, 159, 160).

Analizirajući naše rezultate, hipotireoza pozitivno korelira sa učestalošću valvularnih intervencija, pogoršanja srčane insuficijencije kod ispitanika i hiperlipoproteinemija kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Hipotireoza takođe je u korelaciji sa čestim povećanjima vrednosti kreatinina i uree, ukupnog holesterola, LDL-a i triglicerida, ali sa koncentracijama tireostimulišućeg hormona (TSH) i slobodnog tiroksina (fT4) kod ispitanika na prijemu i nakon godinu dana od prijema u bolnicu.

Praćenjem subjektivnih i objektivnih parametara, hipotireoza kod pacijenata sa hroničnom bolešću srca korelira i sa učestalšću pojave subjektivnog osećaja gušenja, bazalnih pukota i pretibijalnih edema kod ispitanika.

Hipotireoza korelira sa većom NYHA klasom, i to tako da je značajno više bilo ispitanika sa klasom III i IV u grupi sa hipotireozom.

Hipotireoza dalje korelira i sa učestalošću promena na EKG nalazu, i to tako da su se ST i T promene i apsolutna aritmija češće javljale u grupi pacijenata sa hipotireozom, ali i sa ehokardiografskim promenama srca, gde je zapaženo da je učestalost $EF < 45\%$, hipertrofije leve komore, perikardnog izliva bila visoko statistički značajno veća u grupi pacijenata sa hipotireozom.

Na osnovu dakle svih ovih parametara, anamnestičkih, subjektivnih i objektivnih možemo reći da hipotireoza jeste loš prognostički faktor srčane insuficijencije.

VI
ZAKLJUČCI

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu našeg istraživanja možemo zaključiti:

1. U prisustvu hipotireoze, hronična srčana insuficijencija dobija lošiju prognozu, jer tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika postaju učestaliji kod hipotireoidnih u odnosu na eutireoidne pacijente;
2. Hipotireoidni pacijenti imaju lošiji ishod srčane insuficijencije, jer smrtnost pacijenata bila je značajno veća u grupi pacijenata sa hipotireozom;
3. Bolesnici sa hipotireozom imali su lošije opšte zdravstveno stanje i veći stepen srčane insuficijencije po NYHA klasifikaciji što je dokazano na osnovu elektrokardiogramskih i ehokardiografskih parametara;
4. Hipotireoza i srčana insuficijencija kao udruženi poremećaji se češće javljaju kod osoba ženskog pola starijih od 65 godina;
5. Kod bolesnika starijih od 65 godina ili više kod kojih postoji hipotireoza statistički značajno češće se registruje akutizacija srčane insuficijencije;
6. Pacijenti sa subkliničkom formom hipotireoze u starijem životnom dobu znatno češće oboljevaju od drugih metaboličkih bolesti u odnosu na pacijente sa hroničnom srčanom insuficijencijom;
7. Kod bolesnika sa subkliničkom formom hipotireoidizma potrebna je evaluacija lipidnog statusa kao značajnog faktora rizika za kardiovaskularne bolesti;
8. Bolesnici sa hipotireozom imali su lošije opšte zdravstveno stanje i veći stepen srčane insuficijencije po NYHA klasifikaciji što je dokazano na osnovu opštih i specifičnih kliničkih parametara;
9. Učestalost $EF < 45\%$ bila je visoko statistički značajno veća u grupi pacijenata sa hipotireozom;
10. Hormonski status (TSH, fT4) je značajna smernica u terapiji i prognozi pacijenata obolelih od srčane insuficijencije, i vrednosti TSH koreliraju sa opštim i specifičnim kliničkim parametrima dok su vrednosti fT4 nespecifične;
11. U prvih godinu dana lečenja učestalost umrlih u grupi sa hipotireozom bila je značajno viša u odnosu na grupu pacijenata sa srčanom insuficijencijom;

12. Hipotireoza predstavlja relativno čest ali važan modifikujući faktor rizika i značajan prognostički parametar hronične srčane insuficijencije kod bolesnika starijih od 65 godina koju treba uvek tumačiti u sveobuhvatnom kliničkom kontekstu.

VII
LITERATURA

1. Nedeljković S. Patofiziologija i klinika srčane insuficijencije. U: Kardiologija. Nedeljković D. D.p. za izdavačko trgovinsku delatnost „Beograd“, Beograd 2000. p. 551.
2. JD Hosenpud, BH Greenberg. Congestive heart failure. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
3. Christopher R. Gibbs, Michael K. Davies. ABC of Heart Failure. Sixth impression in 2003
4. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. Heart Fail Rev. 2000; 5(2):167-73
5. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. Heart. 2000; 83(5):505-10. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. Heart. 2000; 83(5):505-10.)
6. Schocken DD. Epidemiology and risk factors for heart failure in the elderly. Clin Geriatr Med. 2000; 16(3):407-18.)
7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology . Developed in collaboration with the Heart Failure Association of ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)". Eur. Heart J. 2008; 29(19):2388-442.)
8. Dharmarajan K, Dunlay SM. Multimorbidity in Older Adults with Heart Failure. Clin Geriatr Med. 2016 May;32(2):277-89.
9. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. Circulation. 2009; 119(24):3070-7.)
10. Burnasheva GA, Napalkov DA. [Natriuretic Peptides: Role in Current Cardiology]. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2015;(5):568-72. Review. Russian. PubMed PMID: 26846082.
11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al., Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787–1847.

12. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614–1619.
13. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014;32:1–8vii.
14. New York Heart Association Functional Classification) (Ahmed A. A propensity matched study of New York Heart Association class and natural history end points in heart failure. *Am J Cardiol*. 2007; 99(4):549-53.)
15. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *Am Fam Physician*. 2012 Jun 15;85(12):1161-8.
16. Rogers C, Bush N. Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management. *Nurs Clin North Am*. 2015 Dec;50(4):787-99.
17. Małyszka P, Sinkiewicz W. [The autonomic imbalance in chronic heart failure; prognostic value of dynamic electrocardiographic risk markers]. *Kardiol Pol*. 2013;71(12):1299-305. doi: 10.5603/KP.2013.0329.
18. Ritter P. Holter in monitoring of cardiac pacing. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013 Sep-Oct;56(2):211-23.
19. de Simone G, Palmieri V. [Echocardiographic evaluation of ventricular hypertrophy]. *Recenti Prog Med*. 2002 Jan;93(1):58-62.
20. Ishizu T, Kawakami Y. [Utility of Ultrasonography in Point of Care for Cardiovascular Disease]. *Rinsho Byori*. 2015 Jun;63(6):709-16.
21. Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2347-56.
22. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. Ultrasonography-Based Thyroidal and Perithyroidal Anatomy and Its Clinical Significance. *Korean J Radiol*. 2015 Jul-Aug;16(4):749-66.
23. Zamrazil V. [Subclinical thyroid disease]. *Vnitr Lek*. 2015 Oct;61(10):873-6. Review. Czech. PubMed PMID: 26486480.
24. Gnocchi D, Steffensen KR, Bruscalupi G, Parini P. Emerging role of thyroid hormone metabolites. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016 Jan 8.
25. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol*. 2015 Dec;227(3):R51-71.

26. Hennessey JV, Espaillat R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Aug;63(8):1663-73.
27. Fernández Soto J, Merlo Serrano A, León Jiménez D, Ramos-Clemente Romero JI.M. Transitory hypothyroidism induced by tamoxifen. *Rev Clin Esp.* 2014 Oct;214(7):427-8..
28. Silver AJ, Patel HN, Okwuosa T. Hypothyroid cardiomyopathy in a patient post-doxorubicin chemotherapy. *BMJ Case Rep.* 2016 Apr 6;2016. pii: bcr2015214029
29. Różycka-Kosmalska M, Michalak R, Kosmalski M, Ptaszyński P, Wranicz JK, Zieleniewski W, Cygankiewicz I. [Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction]. *Pol Merkur Lekarski.* 2016 Jan;40(235):46-52.
30. Mbah AU, Ejim EC, Onodugo OD, Ezugwu FO, Eze MI, Nkwo PO, et al. TwoM logistic models for the prediction of hypothyroidism in pregnancy. *BMC Res Notes.* 2011 Jun 18;4:205.
31. Savoie JC, Léger AF. [Iatrogenic thyroid pathology]. *Sem Hop.* 1977 Jun 23;53(24):1411-5.
32. Jacob H, Peters C. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015 Oct;100(5):260-3.
33. Drugs for hypothyroidism. *Med Lett Drugs Ther.* 2015 Oct 26;57(1480):147-50.
34. Lenart P, Krejci L. DNA, the central molecule of aging. *Mutat Res.* 2016 Apr;786:1-7.
35. Gesing A, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M. The thyroid gland and the process of aging; what is new? *Thyroid Research* 2012;5:16
36. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-530
37. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nachen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-845; Surks MI, Boucai L. Age- and race- based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:496-502;
38. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid functions: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-1562
39. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131

40. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Coppola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 201;304:1365-1374
41. (Suzuki S, Nishio S, Takeda T, Komatsu M. Gender-specific regulation of response to thyroid hormone in aging. *Thyroid Res* 2012;5:1
42. Atzman G, Barzilai H, Hollowell JG, Surks MI, Gabreiely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1251-1254
43. Katzeff HI, Powell SR, Ojamaa K. Alterations in cardiac contractility and gene expression during low-T3 syndrome: prevention with T3. *Am J Physiol* 1997;273:E951-E956
44. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation* 2010;122:385-393
45. Chen WJ, Lin KH, Lee YS. Molecular characterizations of myocardial fibrosis during hypothyroidism: evidence for negative regulation of the pro-alpha(1)collagen gene expression by thyroid hormone receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2000;162:45-55
46. J. Kajstura, W. Cheng, R. Sarangarajan, P. Li, B. Li, J.A. Nitahara, et al., Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats, *Am. J. Phys.* 271 (1996) H1215–H1228.
47. G. Kung, K. Konstantinidis, R.N. Kitsis, Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart, *Circ. Res.* 108 (2011) 1017–1036.
48. P. Anversa, B. Hiler, R. Ricci, G. Guideri, G. Olivetti, Myocyte cell loss and myocyte hypertrophy in the aging rat heart, *J. Am. Coll. Cardiol.* 8 (1986) 1441–1448.
49. G. Olivetti, M. Melissari, J.M. Capasso, P. Anversa, Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy, *Circ. Res.* 68 (1991) 1560–1568
50. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):507-32.
51. Lakatta EG, Yin FCP. Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms. *Am J Physiol* 1982;242:H927-41. 2. Lakatta EG. Alterations in the cardiovascular system that occur in advanced age. *Fed Proc* 1979;38:163-7.

52. Horn MA, Trafford AW. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Nov 11. pii: S0022-2828(15)30110-3.
53. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol.* 2013;48(5):492–8.
54. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 1995;50:11–6.
55. Toth MJ, Gardner AW, Ades PA, Poehlman ET. Contribution of body composition and physical activity to age-related decline in peak VO₂ in men and women. *J Appl Physiol.* 1994;77(2):647–52.
56. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Nair KS. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(1):E92–101.
57. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30–41.
58. Goldwater DS, Pinney SP. Frailty in Advanced Heart Failure: A Consequence of Aging or a Separate Entity? *Clin Med Insights Cardiol.* 2015 Jul 13;9(Suppl 2):39-46.
59. Li Z, Wang J, Yang X. Functions of autophagy in pathological cardiac hypertrophy. *Int J Biol Sci.* 2015 Apr 27;11(6):672-8. doi: 10.7150/ijbs.11883. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 25999790; PubMed Central PMCID: PMC4440257
60. Maia AI, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 thyrocyte thyroperoxidase is the major source of plasma T₃ in euthyroid humans. *J Clin Invest* 2005;115:2524-2533.
61. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med.*2014;127:691–698.
62. Iervasi G, Sabatino L, Nicolini G. Low triiodothyronine syndrome as a powerful predictor of death in heart failure. *Thyroid and Heart Failure: Springer, 2009.* pp. 179-90.
63. Voelzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, et al. The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2421–2429.
64. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735.
65. Danzi S, Dubon P, Klein I. Effect of serum T₃ on the regulation of cardiac gene expression: role of histone acetylation. *Am j Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:1506-1511

66. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002;12:459-466
67. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, et al. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993;87:1435–1441.
68. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*.2014;26:296–309.
69. Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, Wahgensteen R, Osuna A, Alvarez-Guerra M, et al. Vascular and renal function i experimental thyroid disorders. *Eur J endocrinol* 2006;154:197-212
70. Kahaly GJ, Dillman WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Rev* 2005;26:704-728
71. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*.2010;304:1365–1374.
72. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148:832–845.
73. Danzi S, Klein I, Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hyperts Rep* 2003;5:513-520
74. Fredlund BO, Olsson Sb. Long QT interval and ventricular tachycardia of „torsade de pointe“ type in hypothyroidism. *Acta Med Scand* 1983;213:231-244
75. Chen WJ, Lin KH, Lee YS. Molecular charakterizations of myocardial fibrosis during hypothyroidism: evidence for negative regulation of the pro-alpha(1)collagen gene expression by thyroid hormone receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2000;162:45-55
76. Lowes BD, Minobe W, Roden R, Abraham WT, Rizeq MN, Bohlmeier TJ, et al. Change in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alfa-myosin haevy chainin hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997;100:2315-2324;
77. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Lervasi G. Triiodthyronine levels of risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005;118:132-136
78. Ledee D, Portman MA, Kajimoto M, Isern N, Olson AK. Thyroid hormone reverses aging-induced myocardial fatty acid oxidation defects and improves the response to acutely increased afterload. *PLOS one* 2013;8:e65532

79. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SI, Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1822-1827
80. Schmidt-Ott UM, Ascheim DD. Thyroid hormone and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2006;3:114-119; Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Lervasi G. Triiodothyronine levels of risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005;118:132-136;
81. Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:91-95
82. Schmidt-Ott UM, Ascheim DD. Thyroid hormone and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2006;3:114-119
83. Iacovelo M, Gauda P, Guastamacchia E, Trigiani V, Forleo C, Catanzaro R, et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr Pharm Des* 2008;14:2686-2692
84. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005;165:2460-2466
85. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1152-1159
86. Gerdes AM, Lervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation* 2010;122:385-393
87. Tang YD, Kuzman JA, Said S, Anderson BE, Wang X, Gerdes AM. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction. *Circulation* 2005;112:3122-3130
88. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735
89. Ojamaa K, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Thyroid hormone metabolism and cardiac gene expression after acute myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1319-1324

90. Henderson KK, Danzi S, Paul JT, Leya G, Klein I, Samarel Am. Physiological replacement of T3 improves left ventricle function in an animal model of myocardial infarction-induced congestive heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:243-252
91. Olivares EL, Marassi MP, Fortunato RS, da Silva AC, Costa-e-Sousa RH, Araujo IG, et al. Thyroid function disturbance and type 3 iodothyronine deiodinase induction after myocardial infarction in rats a time course study. *Endocrinology* 2007;148:4786-4792
92. Kinugawa K, Yonekura K, Ribeiro RC, Eto Y, Aoyagi T, Baxter JD, et al. Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2001;89:591-598
93. Ito K, Kagaya Y, Shimokawa H. Thyroid hormone and chronically unloaded hearts. *Vasc Pharmacol* 2010;52:138-141
94. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1351-1358
95. World Health Organization. Review of social determinants and the health divide in the WHO European Region: final report (2016); dostupno na http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/251878/Review-of-social-determinants-and-the-health-divide-in-the-WHO-European-Region-FINAL-REPORT.pdf
96. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142–1154.
97. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:533–540.
98. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358:861–865
99. Triggiani V, Iacoviello M, Puzzovivo A, et al. Diagnosis of hypothyroidism is associated to an increased risk of acute decompensated heart failure occurrence, but not of mortality among heart failure outpatients. *Endocrine Abstracts* 2013; 32:1002.

100. Jeddi S, Zaman J, Ghasemi A. Effect of fetal hypothyroidism on tolerance to ischemia-reperfusion injury in aged male rats: role of nitric oxide. *Nitric Oxide*. 2016 Apr 10. pii: S1089-8603(16)30022-2.
101. Yousefichaijan P, Dorreh F, Rafeie M, Sharafkhah M, Safi F, Amiri M, et al. Congenital anomalies of kidney and upper urinary tract in children with congenital hypothyroidism; a case-control study. *J Renal Inj Prev*. 2015 Nov 30;4(4):120-6.
102. Rouintan Z, Farrokhfall K, Karbalaie N, Ghasemi A. Nitric Oxide Overproduction Reduces Insulin Secretion from Isolated Islets in Fetal Hypothyroid Rats. *Horm Metab Res*. 2016 Feb;48(2):145-50.
103. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct 1.
104. Lu MC, Chang SC, Huang KY, Koo M, Lai NS. Higher Risk of Thyroid Disorders in Young Patients with Type 1 Diabetes: A 12-Year Nationwide, Population-Based, Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Mar 23;11(3):e0152168.
105. Kim M. Severe Hypothyroidism in the Elderly. 2015 Apr 12. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278988/> PubMed PMID: 25905221.
106. Fater-Debska A, Gworys P, Brzeziński J, Gawor Z. [Thyrometabolic disorders and heart failure]. *Endokrynol Pol*. 2007 May-Jun;58(3):228-35.
107. Roos A, Zoet-Nugteren SK, Berghout A. Evaluation of cardiac ischaemia in cardiac asymptomatic newly diagnosed untreated patients with primary hypothyroidism. *Neth J Med*. 2005 Mar;63(3):97-102.
108. Tereshchenko IV, Tsepelev VV, Ivanova ES. [Subclinical hypothyroidism in patients with ischemic heart disease]. *Kardiologia*. 1993;33(11):45-7, 5.
109. Ellyin FM, Kumar Y, Somberg JC. Hypothyroidism complicated by angina pectoris: therapeutic approaches. *J Clin Pharmacol*. 1992 Sep;32(9):843-7.
110. Kawasuji M, Sawa S, Tsujiguchi H, Iwa T. Coronary artery bypass surgery in patients with angina pectoris and hypothyroidism. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5(5):230-4.

111. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Alfano S, Mattace Raso G, Oliviero U, et al. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2016 Apr 11. pii: EJE-15-0833
112. Singh SK. Insulin resistance syndrome (syndrome X) and hypothyroidism. *J Assoc Physicians India*. 2001 Sep;49:947.
113. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000 Aug;10(8):665-79.
114. Delitala AP, Filigheddu F, Orrù M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Dec;25(12):1104-10.
115. Park YJ, Yoon JW, Kim KI, Lee YJ, Kim KW, Choi SH, et al. Subclinical hypothyroidism might increase the risk of transient atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jun;87(6):1846-52.
116. Amouzegar A, Heidari M, Gharibzadeh S, Mehran L, Tohidi M, Azizi F. The Association Between Blood Pressure and Normal Range Thyroid Function Tests in a Population Based Tehran Thyroid Study. *Horm Metab Res*. 2016 Mar;48(3):151-6.
117. Aziz KM. Association between Hypothyroidism, Body Mass Index, Systolic Blood Pressure and Proteinuria in Diabetic Patients: Does treated Hypothyroid with Thyroxine Replacement Therapy prevent Nephropathy/ Chronic Renal Disease? *Curr Diabetes Rev*. 2015 Oct 28. [Epub ahead of print]
118. Abdel-Gayoum AA. Dyslipidemia and serum mineral profiles in patients with thyroid disorders. *Saudi Med J*. 2014 Dec;35(12):1469-76.
119. Dillmann WH. Mechanism of action of thyroid hormones. *Med Clin North Am*. 1985;69:849–861.
120. Risal P, Maharjan BR, Koju R, Makaju RK, Gautam M. Variation of total serum cholesterol among the patient with thyroid dysfunction. *Kathmandu Univ. Med J*. 2010;8:265–268
121. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012;96:269–281
122. Ittermann T, Baumeister SE, Völzke H, Wasner C, Schminke U, Wallaschofski H, et al. Are serum TSH levels associated with oxidized low-density lipoprotein? Results from the Study of Health in Pomerania. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:526–532.

123. Turhan S, Sezer S, Erden G, Guçtekin A, Ucar F, Ginis Z, et al. Plasma homocysteine concentrations and serum lipid profile as atherosclerotic risk factors in subclinical hypothyroidism. *Ann Saudi Med.* 2008;28:96–101.
124. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res.* 2008;151:224–231.
125. Abdel-Gayoum AA. Dyslipidemia and serum mineral profiles in patients with thyroid disorders. *Saudi Med J.* 2014 Dec;35(12):1469-76..
126. Saini V, Yadav A, Arora MK, Arora S, Singh R, Bhattacharjee J. Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism. A requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients? *Clin Biochem.* 2012;45:212–214.
127. Luciani R, Falcone C, Principe F, Punzo G, Menè P. Acute renal failure due to amiodarone-induced hypothyroidism. *Clin Nephrol.* 2009;72:79–80.
128. Khatiwada S, Rajendra KC, Gautam S, Lamsal M, Baral N. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients. *BMC Endocr Disord.* 2015 Oct 29;15:65.
129. 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.
130. van Tienhoven-Wind LJ, Dullaart RP. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur J Clin Invest.* 2015 May;45(5):494-503.
131. Ness GC, Dugan RE, Lakshmanan MR, Nepokroeff CM, Porter JW. Stimulation of hepatic ³H-hydroxy-methyl-glutaryl Coenzyme A reductase in hypophysectomized rats by L-triiodothyronine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3839–3842.
132. Bakker O, Hudig F, Meijssen S, Wiersinga WM. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 240: 517–521.
133. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari E, Elisaf M, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial?. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:705-710.

134. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 495–508.
135. Geul KW, van Sluisveld ILL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 275–280.
136. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 411–414.
137. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2: 351–355.
138. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers. *J Clin Diagn Res.* 2015 Nov;9(11):BC04-6. doi: 10.7860/JCDR/2015/14640.6806.
139. Zha K, Zuo C, Wang A, Zhang B, Zhang Y, Wang B, et al. LDL in patients with subclinical hypothyroidism shows increased lipid peroxidation. *Lipids Health Dis.* 2015 Aug 25;14:95.
140. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34.
141. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004;2:351–355.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Gill PS, Patel JV, Chackathayil J, Webster C, Davis RC, Hughes E, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cardiac function amongst minority ethnic groups in the UK: a cross sectional study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 15;168(6):5218-20.

146. Obradovic M, Gluvic Z, Sudar-Milovanovic E, Panic A, Trebaljevac J, Bajic V, Zarkovic M, et al. Nitric Oxide as a Marker for Levo-Thyroxine Therapy in Subclinical Hypothyroid Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(3):266-70.
147. Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, Triggiani V, Forleo C, Catanzaro R, et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr Pharm Des*. 2008;14(26):2686-92. PubMed PMID: 19006851.
148. Krysicki M, Slusarczyk E, Popowicz B, Jankiewicz-Wika J, Klencki M, Słowińska-Klencka D. [Effect of subclinical hypothyroidism treatment on selected cardiovascular parameters]. *Pol Merkur Lekarski*. 2014 Jul;37(217):17-23.
149. Alonso H, Fernández-Ruocco J, Gallego M, Malagueta-Vieira LL, Rodríguez-de-Yurre A, Medei E, et al. Thyroid stimulating hormone directly modulates cardiac electrical activity. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Dec;89(PtB):280-6.
150. Meena CL, Meena RD, Nawal R, Meena VK, Bharti A, Meena LP. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction in sub-clinical hypothyroidism. *Acta Inform Med*. 2012 Dec;20(4):218-20.
151. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, Frolich M, Bleeker GB, et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6041–6047.
152. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D (2015). Thyroid, aldosterone and cardiovascular disease. *Heart Metab*. 66:3-6.
153. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. (2010). Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121(7):e46-e215
154. Jensen J, Hedin L, Widell C, Agnholm P, Andersson B, Fu M. (2008). Characteristics of heart failure – a hospital cohort registry-based study. *Int J Cardiol* 125(2):191-6.
155. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. (2008). Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 52 (14):1152-9.
156. Dobre D, Haaijer-Ruskamp FM, Voors AA, van Veldhuisen DJ (2007). Beta-adrenoceptor antagonists in elderly patients with heart failure. A critical review of their efficacy and tolerability. *Drugs Aging* 24(12):1031-44.

157. Martin Gerdes A (2015). Restoration of thyroid hormone balance: a game changer in the treatment of heart failure? *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 308(1):2-10.
158. Lynnda J. N. van TienhovenW, Robin P. F. Dullaart (2015). Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardiometabolic disorders. *European Journal of Clinical Investigation*, 45(5):494–503.
159. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B: Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31–50.
160. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Güder G, et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):300-5.

SPISAK SKRAĆENICA

ADH- antidiurezni hormon

AF- atrijalna fibrilacija

ASE- američko društvo za ehokardiografiju

ANOVA- jednofaktorska analiza varijanse

ACE- angiotenzin konvertujući enzim

ATP- adenzin trifosfat

APUD- sistem za primanje prethodnika amina i dekarboksilacije aminokiselina

CO₂- ugljendioksid

Ca²⁺- kalcijum

CRP- C reaktivni protein

CAB- koronarni arterijski bajpas graft

DM- dijabetes melitus

EF- e젝ciona frakcija leve komore

E/A- parametri dijastolnog punjenja

EKG- elektrokardiogram

ERGO- ergometrijska ispitivanja

fT₄- slobodan tiroksin

HIS- hronična srčana insuficijencija

H₂O₂- vodonik peroksin

HDL-lipoprotein velike gustine

HTA- hipertenzija

HOBP- hronična opstruktivna bolest pluća

HBI- hronična bubrežna insuficijencija

HLP- hiperlipoproteinemija

IVS- interventrikularni septum

KVB- kardiovaskularne bolesti
K+- kalijum
LV- leva komora
LDL- lipoprotein male gustine
LKEDD- end-dijastolni dijametar leve komore
LKESD- end-sistolni dijametar leve komore
LPL- lipoproteinska lipaza
NYHA- njujorško udruženje za srce
Na- natrijum
PCI- perkutana koronarna intervencija
RAAS- sistem renin-angiotenzin
RTG- rentgen
RDZ- relativna debljina zida
SI- srčana insuficijencija
SZO- svetska zdravstvena organizacija
T3- tri-jod –tironin
TA- arterijska tenzija
TEE- transezofagealni ehokardiogram
Tg- tireoglobulin
TSH- Tireostimulišući hormon
TPOAt- tireoglobulinska antitela
TRs- tireoidni receptori u jedru
TRES- „elementi odgovora hormona štitne žlezde“
VO2max- maksimalna potrošnja kiseonika
ZZ- zadnji zid

Biografija

Gordana Mihajlović, rođena 10.10.1973. u Beogradu, gde je pohađala osnovnu i srednju medicinsku školu 1992. godine. Medicinski fakultet u Beogradu upisala iste godine i stiče diplomu doktora medicine 1999.godine sa prosečnom ocenom 8,71. Obavezan lekarski staž obavljala je od septembra 1999. godine u KBC „Zvezdara”, a oktobra meseca 2000.godine položila stručni ispit. Na Odeljenju za gerijatriju „Prof. dr Petar Korolija” je zaposlena na neodređeno vreme od 1999. godine kao klinički lekar. Specijalizaciju iz interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu završila 2005.godine. Magistarski rad iz gerijatrijske kardiologije pod naslovom „Prognostički značaj niske voltaže u standardnom elektrokardiogramu kod starijih bolesnika sa sistolnom srčanom insuficijencijom”, odbranila na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2012. godine (mentor Prof. dr Mihajlo Matić). Godine 2013. odobrena izrada doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu u Univerziteta u Beogradu: „Hipotireoza kao faktor srčane insuficijencije kod osoba starije životne dobi“. (Mentor Prof. dr Tomislav Jovanović). Decembra 2015. izabrana u zvanje kliničkog asistenta za užu naučnu oblast interna medicina (gerontologija) na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Završila kurs iz ehokardiografije YUECHO 2003. godine. Godine 2007. stipendija za učešće u „International Short Programme in Geriatrics”, International Institute on Ageing, United Nations-Malta. Član Srpskog lekarskog društva. Od 2011. – 2014. godine bila sekretar Gerijatrijske sekcije Srpskog lekarskog društva. U više navrata učestvovala kao predavač na seminarima kontinuirane medicinske edukacije. Objavila više naučnih i stručnih radova iz oblasti gerontologije i gerijatrije. Koautor jednog poglavlja u udžbeniku „Medicinska gerontologija” koja je prihvaćena od strane Veća za specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta kao knjiga namenjena posle diplomskom usavršavanju lekara, kao i koautor tri poglavlja u knjizi „Savremena gerijatrija”.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Gordana Mihajlović _____

broj upisa _____ 61206/2 _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

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

- 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, _____ 04.07.2016. _____

Gordana Mihajlović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Gordana Mihajlović

Broj upisa 61206/2

Studijski program _____

Naslov rada "Hipotireoza kao faktor srčane insuficijencije kod osoba starije životne dobi"

Mentor Prof. Dr Tomislav Jovanović

Potpisani Gordana Mihajlović

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, 04.07.2016.

Gordana Mihajlović

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

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

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima 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).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 04.07.2016.



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.