



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КЛИНИКА ЗА ЕНДОКРИНОЛОГИЈА, ДИЈАБЕТЕС И**  
**МЕТАБОЛИЧКИ НАРУШУВАЊА**



**д-р ВАЛЕНТИНА Б. ВЕЛКОСКА НАКОВА**

**ЕВАЛУАЦИЈА НА ЕФЕКТОТ ОД ТИРОИДНА**  
**СУПСТИТУЦИОНА ТЕРАПИЈА НА**  
**ЛЕВОВЕНТРИКУЛАРНАТА СИСТОЛНА И**  
**ДИЈАСТОЛНА ФУНКЦИЈА КАЈ СУПКЛИНИЧКИ**  
**ХИПОТИРОИДИЗАМ**

**- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА -**

Скопје, 2015 г.

**УНИВЕРЗИТЕТ „Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНА И ОДБРАНА НА ДОКТОРСКАТА  
ДИСЕРТАЦИЈА:**

**МЕНТОР:**

**Проф. д-р Бранкица Крстевска  
Клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања**

---

**ЧЛЕНОВИ НА КОМИСИЈАТА:**

**Проф. д-р Оливија Васкова  
Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина**

---

**Проф. д-р Гордана Пемовска  
Клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања**

---

**Проф. д-р Татјана Миленковиќ  
Клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања**

---

**Виш научен соработник д-р Силвана Јованова  
Клиника за кардиологија**

---

**Оцена (описно):** \_\_\_\_\_

**Датум на одбраната:** \_\_\_\_\_

**Доктор на медицински науки**

*Со голема почит изразувам благодарност на мојот ментор проф. д-р Бранкица Крстевска на кого особено сум и благодарна за моето научно усовршување, од самиот почеток на осознавање на научната работа, па се до крајната цел, изработка на оваа докторската дисертација. Ми беше чест и задоволство да работам покрај научник и едукатор. Долгогодишната соработка и нејзината поставеност кон мене, на моменти ме правеа да се чувствувам како покрај втор родител. Со еден збор, горда сум што имав таква личност покрај себе. Искрено се надевам на наша понатамошна идна соработка.*

*Голема благодарност изразувам до доц. д-р Елизабета Србиновска Костовска од Клиниката за кардиологија без чија помош не беше возможно остварување на ова дело. И благодарам за соработката, корисните коментари и сугестии, нејзината пожртвуваност и достапност за работа во секој момент.*

*За можноста да бидам дел од работата на Клиниката за Ендокринологија, Дијабетес и Метаболички нарушувања, искрено и благодарам на директорката, проф. д-р Славица Шубевска.*

*На проф. д-р Оливија Васкова и изразувам благодарност за корисните предлози и совети при осмислувањето на докторската дисертација.*

*На проф. д-р Гордана Пемовска и изразувам благодарност за пријатната помош во тек на клиничката работа.*

*На проф. д-р Татјана Миленковиќ и изразувам благодарност за соработката при реализација на овој труд.*

*На виш научен соработник д-р Силвана Јованова и изразувам благодарност за корисните совети и сугестии.*

*Должам благодарност на дипломиран биолог Борка Коцевска од Ендокринолошката лабораторија при Клиниката за Ендокринологија, Дијабетес и Метаболички нарушувања, која несебично ме внесе во лабораториската работа.*

*На вработените од Клиниката за Ендокринологија, Дијабетес и Метаболички нарушувања вклучувајќи го и средниот персонал, посебно сестра Љупка, Тања, Бети и Ѓорѓи им изразувам благодарност за логистичката помош за ова дело.*

*Им благодарам на моите родители Борис и Даница за големата поддршка и помош во текот на целото мое образование. Тие беа столбот на кој секогаш можев да се потпрам.*

*На моите сакани Димитар и Душан им благодарам за нивното трпение и поддршка.*

*Изразувам благодарност до сите кои директно или индиректно помогнаа во изработката на овој труд.*

*Со почит,*

*д-р Валентина Велкоска Накова*

*Посветено на моите Душан и Димитар*

## АПСТРАКТ

Вовед: Супклиничкиот хипотироидизам (СкХ) се дефинира како состојба кај која е присутно благо покачување на серумската концентрација на тиростимулирачкиот хормон (TSH) со нормални циркулирачки вредности на тироидните хормони, слободен тироксин (fT4) и тријодтиронин (fT3). Клинички манифестниот хипотироидизам е асоциран со систолна и дијастолна дисфункција. Студиите кои ја истражуваат систолната и дијастолната функција на левата комора кај СкХ прикажуваат контраверзни резултати.

Материјал и методи: Во студијата беа вклучени 80 последователни пациенти со новооткриен СкХ како испитувана група и 30 здрави, еутироидни пациенти како контролна група. Двете групи беа соодветни според: возраст, пол, индекс на телесна маса и број на жени во менопауза. Критериуми за дијагноза на СкХ беа: TSH > 4,2 mU/L, fT4 (10,3-24,45 pmol/L) и fT3 (4,2-8,1 pmol/L). Кај сите пациенти при првиот преглед се земаше анамнеза, крв за оценка на TSH, fT4, fT3, антитела насочени кон тироидната пероксидаза (anti-TPO антитела), антитироглобулински антитела (anti-Tg антитела), липиден статус и физикален преглед кој вклучуваше мерење на артериски крвен притисок, телесна тежина и висина, тироидна ултрасонографија, M mode, 2D, Doppler, Tissue Doppler Imaging (TDI) и 2D speckle tracking ехокардиографија. Кај пациентите со СкХ поставени на тироидна супституциона терапија, после 5 месечна еутироидна состојба сите испитувања беа повторени.

Резултати: Пациентите со СкХ статистички значајно се разликуваа од контролната група во следните параметри: повисок просечен TSH, пониски просечни fT4 и fT3, повисока преваленција на симптоми за хипотироидизам и позитивни anti-TPO и anti-Tg антитела, повисок просечен систолен крвен притисок, поголем просечен волумен и почеста хипоехогеност на тироидната жлезда на ултразвук, повисоки просечни вредности на вкупен холестерол, LDL-C, вкупен холестерол/LDL-C, HDL-C/LDL-C, пократок просечен A dur, помал просечен количник E/A, поголем просечен MPI, поголем просечен количник E/e' sep., понизок просечен GLS и помал просечен s/TDI. Тиростимулирачкиот хормон статистички значајно корелираше со: anti-TPO антителата, систолен крвен притисок, триглицериди, вкупен холестерол, артериски пулс, волумен и хипоехогеност на тироидната жлезда, EF, E/A, E/e' sep., GLS и S/TDI.

Тиростимулирачкиот хормон имаше статистички значајно независно влијание врз: EF, LVEDd, IVRT, MPI, GLS и S/TDI. После 5 месечна еутироидна состојба, терапијата со L-тироксин доведе до статистички значајно подобрување во следниве параметри: вкупен холестерол, LDL-C, LVEDd, EF, E/e' sep., A dur, MPI и GLS.

Заклучок: СкХ е асоциран со хиперлипидемија, зголемен волумен на тироидната жлезда, влошување на дијастолната и систолна (глобална и лонгитудинална) функција на левата комора. Сите овие нарушувања се реверзибилни после терапија со L-тироксин.

Клучни зборови: супклинички хипотироидизам, ехокардиографија, систолна дисфункција, дијастолна дисфункција.

## ABSTRACT

**Introduction:** Subclinical hypothyroidism (ScH) is defined as a condition with slightly increase in serum concentration of thyrotropin (TSH) with normal values of circulating thyroid hormones, free thyroxine (fT4) and triiodothyronine (fT3). Clinically manifest hypothyroidism is associated with systolic and diastolic dysfunction. Studies investigating systolic and diastolic left ventricle function in ScH have shown controversial results.

**Material and Methods:** The study included 80 consecutive patients with newly diagnosed ScH and a group of 30 healthy, euthyroid patients as controls. Both groups were appropriate by: age, gender, body mass index and the number of women in menopause. Criteria for diagnosis of ScH were: TSH > 4,2mU/L, fT4 (10,3-24,45pmol/L), and fT3 (4,2-8,1pmol/L). In all participants physical examination including measurement of blood pressure, body weight and height, assessment of blood TSH, fT4, fT3, antibodies directed to thyroid peroxidase (anti-TPO antibodies) and thyroglobulin (anti-Tg antibodies), lipid status, thyroid ultrasonography, M mode, 2D, Doppler, Tissue Doppler Imaging (TDI) and 2D speckle tracking echocardiography were done. All analyses in ScH patients were repeated after 5 months euthyroid state.

**Results:** SCH patients were significantly different from their matched controls in the following parameters: higher TSH, lower fT4 and fT3, higher prevalence of symptoms of hypothyroidism and positive anti-TPO and anti-Tg antibodies, higher systolic blood pressure, higher volume and degree of hypohenicity of thyroid gland on ultrasound, higher mean values of total cholesterol, LDL-C, total cholesterol/LDL-C, HDL-C/LDL-C, a shorter A dur., lower quotient E/a, higher MPI, higher quotient E/e 'sep., lower negative value of GLS, and lower S/TDI. TSH statistically significantly correlated with: positive anti-TPO antibodies, systolic blood pressure, triglycerides, total cholesterol, arterial pulse, thyroid volume and hypoechogenicity, EF, E/A, E/e 'sep., GLS, and S/TDI. TSH had a statistically significant independent influence on: EF, LVEDd, IVRT, MPI, GLS, and S/TDI. After 5 months euthyroid stage there were statistically significant improvement in the following parameters: total cholesterol, LDL-C, LVEDd, EF, E / e 'sep., A dur, MPI, and GLS.

**Conclusion:** ScH was associated with hyperlipidemia, increased volume of the thyroid gland, and worsening of diastolic and systolic (global and longitudinal) left



ventricle function. All these disorders were reversible after treatment with L-thyroxine.

Keywords: subclinical hypothyroidism, echocardiography, systolic dysfunction, diastolic dysfunction.

# СОДРЖИНА

<b>1. ВОВЕД</b> .....	<b>1</b>
1.1 СУПКЛИНИЧКИ ХИПОТИРОИДИЗАМ .....	4
1.1.1. Дефиниција.....	4
1.1.2. Причини и преваленца .....	5
1.1.3. Предиктори за прогресија на болеста кон манифестен хипотироидизам .....	6
1.1.4. Клиничка слика.....	6
1.1.5. Дијагноза .....	7
1.1.6. Терапија и менаџмент на супклинички хипотироидизам .....	8
1.1.7. Скрининг, да или не? .....	10
1.2. ФИЗИОЛОГИЈА НА СРЦЕВ ЦИКЛУС .....	11
1.3. МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА ТИРОИДНИТЕ ХОРМОНИ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ СИСТЕМ .....	13
1.4. ХИПОТИРОИДИЗАМ И СРЦЕВА ФУНКЦИЈА.....	18
1.5. ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПАРАМЕТРИ ЗА СИСТОЛНА И ДИЈАСТОЛНА ФУНКЦИЈА НА ЛЕВАТА КОМОРА .....	21
1.6 ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА .....	30
1.6.1. Промени во левовентрикуларната систолна и дијастолна функција кај супклинички хипотироидизам.....	30
1.6.2. Промени во липопротеинскиот метаболизам и асоцираност со атеросклероза .....	34
1.6.3. Бенефит од третман на супклинички хипотироидизам.....	36
<b>2. МОТИВ</b> .....	<b>38</b>
<b>3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА</b> .....	<b>39</b>
<b>4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</b> .....	<b>40</b>
4.1. Пациенти .....	40
4.1.1. Ексклузивни критериуми .....	40
4.1.2. Етички аспекти.....	40
4.2. Методи на испитување .....	41
4.2.1 Анамнеза и физикален преглед .....	42
4.2.2. Тироидна ултрасонографија .....	42
4.2.3. Електрокардиографија.....	43
4.2.4. Лабораториски испитувања .....	43
4.2.5. Ехокардиографски мерења.....	44
4.3. Статистичка анализа .....	47

<b>5. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>49</b>
5.1. Основни карактеристики на испитуваните групи.....	49
5.2. Резултати од ендокринолошките параметри .....	49
5.3 Резултати од ехокардиографските параметри .....	66
<b>6. ДИСКУСИЈА</b> .....	<b>93</b>
6.1. Осврт на резултатите од студијата .....	93
6.1.1. Супклинички хипотироидизам и општи карактеристики на пациентите .....	93
6.1.2. Супклинички хипотироидизам и тироидни антитела .....	95
6.1.2. Супклинички хипотироидизам и ултрасонографски карактеристики на тироидната жлезда .....	96
6.1.2. Супклинички хипотироидизам и артериски крвен притисок и пулс .....	97
6.1.2. Супклинички хипотироидизам и липиден профил.....	99
6.1.2. Супклинички хипотироидизам и левовентрикуларна систолна и дијастолна функција .....	103
6.1.2.1. Осврт на резултатите од конвенционалната M-mode ехокардиографија ..	103
6.1.2.2. Осврт на резултатите од трансмитралниот проток.....	107
6.1.2.3. Осврт на резултатите од протокот низ пулмоналните вени со color flow Doppler .....	110
6.1.2.4. Осврт на резултатите од TDI, PW Doppler mode од митралниот анулус долж интервентрикуларниот септум и латералниот ѕид на левата комора.....	111
6.1.2.5. Осврт на резултатите од анализата на GLS .....	116
6.2. Клиничко значење на студијата .....	119
6.3. Ограничувања и предности на студијата .....	120
<b>7. ЗАКЛУЧОК</b> .....	<b>122</b>
<b>8. РЕФЕРЕНЦИ</b> .....	<b>125</b>

## 1. ВОВЕД

Заболувањата на тироидната жлезда го заземаат второто место по честота, веднаш по дијабетесот, во ендокринолошката патологија. Преваленцијата на хипотироидизам е значително поголема во однос на преваленцијата на хипертироидизам.<sup>1</sup>

Повеќето пациенти денес имаат благо нарушување на тироидната функција, супклинички хипотироидизам и супклинички хипертироидизам. Супклиничкиот хипотироидизам (СкХ) се карактеризира со покачени серумски концентрации на тиростимулирачкиот хормон (TSH) и нормални нивоа на тироидните хормони. Овие пациенти често се идентификуваат со рутински скрининг или во тек на евалуација на чести неспецифични симптоми или хиперхолестеролемија.

Bastenie и сор.<sup>2</sup> први го употребиле терминот предклинички хипотироидизам (исто така супклинички хипотироидизам, асимптоматски хипотироидизам, компензиран еутироидизам и компензиран хипотироидизам) за да ги опишат лицата кои биле клинички асимптоматски, но имале покачен TSH, нормален тироксин и позитивни антитироидни антитела. Evered и сор.<sup>3</sup> биле првите кои комплетно ги опишале деталите на клиничките и лабораториските карактеристики на СкХ.

Базирано на претходни истражувања се смета дека 20 милиони луѓе во Европа и повеќе од 14 милиони во САД се заболени од СкХ.<sup>4</sup> Бројот на лица кај кои се дијагностицира ова заболување станува се поголем како резултат на се поширокото одредување на TSH во клиничката пракса.<sup>5-7</sup>

Од вкупниот број на пациенти со СкХ, 75% имаат благо покачен TSH (меѓу 4,5-10,0mU/L). Кај овие пациенти класичните симптоми и знаци на хипотироидизам се минимални или комплетно отсутни. Затоа одлуката за почеток со тироидна супституциона терапија е тешка.

Горната граница на TSH од која треба да се започне со тироидна супституциона терапија сеуште е тема на дебата. Со цел да се разрешат многу нерешени клинички проблеми околу СкХ, во септември, 2002 година, се одржала конференција за развој на консензус. Истата била иницирана од преставници од АТА (American Thyroid Association), ААСЕ (American

Association of Clinical Endocrinologist) и Endocrine Society. Заклучоците се базирале на прегледи на публикувана литература која била достапна до тој момент. Најголеми несогласувања постоеле околу потребата од рутински скрининг за СкХ кај општата популација, горната референтна граница на TSH и потребата од третман кога TSH е меѓу 4,5-10mU/L.<sup>8</sup>

Експертите учесници на конференцијата за развој на консензус заклучиле дека за одредени подрачја неможат да се изведат заклучоци и потребни се понатамошни препораки. Понатамошните препораки произлегле од сопствените искуства на членовите на конференцијата. Според нив, кај поголем дел од пациентите со вредности на TSH помеѓу 4,5 и 10mU/L е потребен третман, при што клучна е проценката на клиничарот.<sup>8</sup>

Препораките на Министерството за здравство на Велика Британија од 2010 година базиран на препораките од Британска Тироидна Асоцијација предлага да се започне со терапија при вредности на TSH над 10mU/L, или под 10 mU/L со присутна струма, клиничка симптоматологија, позитивни тироидни антитела, позитивна фамилијарна историја за тироидно заболување или бременост.<sup>9</sup>

Американска академија на фамилијарни лекари од 2008 година, фаворизира третман доколку се работи за помлад пациент, позитивни тироидни антитела, хиперлипидемија, струма, клиничка симптоматологија, инфертилност и бременост.<sup>10</sup>

Најновите заклучоци кои се темелат на мета анализа објавена во 2010 година, а опфаќа 11 проспективни кохортни студии од САД, Европа, Австралија, Бразил и Јапонија, објавени во периодот 1950-2010 година, предлагаат почеток со тироидна супституциона терапија при вредности на TSH над 7 mU/L, наместо претходно предложената граница над 10mU/L.<sup>11</sup> Истражување на подрачјето на Р.Македонија потврдува зголемен ризик од атеросклероза кај пациенти со СкХ при вредности на TSH над 7mU/L.<sup>12</sup> Според оваа студија зголемениот ризик од атеросклероза се должи на дислипидемијата и дијастолната хипертензија кај СкХ.<sup>13</sup>

Ефектите на тироидни хормони врз срцето денес се јасно опишани на клеточно ниво. Гледано наназад, поврзаноста помеѓу хипотироидизмот и липидните абнормалности за прв пат е забележана во 1960 година.<sup>14</sup> Додека, поврзаноста на тироидни хормони со срцевата функција, најнапред кај

хипертироидизам, е опишана во 1785 година од Британскиот лекар С. Parry. Тој забележал поврзаност помеѓу оток во тироидната регија и појава на срцева слабост. Опишал осум жени со зголемување на тироидната жлезда и брз срцев ритам, со чувство на палпитации, од кои четири имале срцево зголемување.<sup>15</sup>

Кардиоваскуларните манифестации кај хипотироидизам останале незабележани до 1918 година, кога Н. Zondek од Минхен ги опишал клиничките и електрокардиографски манифестации кај микседематозен пациент. Тој исто така забележал реверзибилност на овие промени после третамаан со тироиден екстракт.<sup>16</sup>

Многу од клиничките манифестации на хипертироидизмот се должат на влијанието на тироидни хормони врз кардиоваскуларната хемодинамика. Хемодинамскиот ефект на хипотироидизмот е спротивен на оној што го предизвикува хипертироидизмот и покрај тоа што клиничките манифестации се помалку очигледни.<sup>17-19</sup>

Во новите децении се појавуваат податоци дека и супклиничката тироидна дисфункција може да има ефект врз кардиоваскуларниот систем, зголемувајќи го кардиоваскуларниот ризик.<sup>20</sup> Така, денес со сигурност се знае за поврзаноста на хипотироидизмот со нарушувањата во срцевата функција, но дали и СкХ го има овој ефект сеуште е тема на дебата.<sup>21-23</sup>

## 1.1 СУПКЛИНИЧКИ ХИПОТИРОИДИЗАМ

### 1.1.1. Дефиниција

Супклиничкиот хипотироидизам се дефинира како состојба кај која е присутно благо покачување на серумската концентрација на TSH, со нормални циркулирачки вредности на тироидните хормони, слободен тироксин (fT4) и тријодтиронин (T3). Критериуми за СкХ се: ниво на TSH во серумот над 4,2 mU/L и нормални вредности на fT4 10,3-24,45 pmol/L и fT3 3,1-6,8 pmol/L.<sup>10</sup>

Типично, нормалните вредности на TSH се за 2 стандардни девијации над и под просекот. Но, повикувајќи се на високиот степен на прогресија кон клинички манифестен хипотироидизам и високата преваленција на тироидни антитела кај лица со TSH над 2,5 mU/L се предлага горната граница за TSH да биде 2,5 mU/L.<sup>24</sup> Нивото на TSH кај здравата популација има коса дистрибуција кон повисоките концентрации, што сугерира дека некои здрави лица со супклиничка форма на болест се вклучени кон горните референтни граници. Во Whickham кохортната студија,<sup>4</sup> спроведена во северна Англија, која е репрезентативна за целата Англиска популација, лицата со TSH над 2,0 mU/L при првата посета, имале зголемен Odds Ratio за развој на хипотироидизам во следните 20 години, особено во присуство на тироидни антитела.

The Third National Health and Nutrition Examination Survey<sup>25</sup> (NHANES III)(1988-1994; n = 13,344) ги испитувале вредностите на TSH кај здрави лица со над 12 годишна возраст. Исклучени биле лицата со претходна историја за тироидна болест, гуша, присутни антитела или доколку земале лекови кои влијаат на тироидната функција. Во селектираната популација референтната вредност на TSH била помеѓу 0,45-4,12mU/L, со медиана 1,4mU/L. Вредноста на TSH благо се покачувала со секоја декада на животот, така за лица од 20-29 години просекот бил 1,28 mU/L, и околу 2 mU/L за лица од 70-79 години. Референтната вредност според нив варира и зависи од возраста, полот и етничката припадност. Но бидејќи разликите се многу мали, сметаат дека не е неопходно границите да се поместуваат во однос на овие фактори.

Статистичка анализа во Северна Америка која ги зела во предвид ефектите на возраста, раса, етничка припадност, пол и телесна тежина кај лица кои никогаш немале тироидно заболување или струма, не земале лекови, со

нормална уринарна концентрација на јод и со негативни тироидни антитела, имале просечна вредности на TSH помеѓу 1,4 и 1,9 mU/L.<sup>26</sup>

Во иднина можно е горната граница да биде 2,5 mU/L, бидејќи над 95% од ригорозно одбраните еутироидни волонтери имале вредности на TSH меѓу 0,4 – 2,5 mU/L. Афро-американци кои имаат ниска инциденца на Хашимото тироидитис имале просечно ниво на TSH од 1,18 mU/L. ААСЕ предлагаат горната граница за TSH да биде 3mU/L. Но од друга страна, вредности на TSH меѓу 2,5-4,0 mU/L може да се должат на техничка грешка или различен период од денот кога е земена крвта.<sup>27</sup>

### 1.1.2. Причини и преваленца

Најчеста причина за СкХ е Хашимото тироидитис. Хашимото тироидитис претставува хронично воспаление на тироидната жлезда од автоимуна природа. Во прилог на истата говори лимфоцитната инфилтрација на жлездата и присуството на антитела кон неколку компоненти од тироидното ткиво. Клиничко значење имаат антителата кон тироглобулинот и тироидната пероксидаза. Деструкцијата на жлездата резултира со пад на тироидните хормони и раст на TSH. Во почетокот TSH одржува адекватно ниво на хормони преку зголемување на тироидната жлезда. Ова е стадиум на СкХ кој може да прогредира кон манифестна форма поради замена на паренхимот со лимфоцити и фиброзно ткиво.

Ризикот за развој на СкХ е поголем во присуство на следните фактори: женски пол, историја за автоимуно заболување, постпартален тироидитис, позитивна фамилијарна историја, дијабетес, витилиго, пернициозна анемија, леукотрихија, изложеност на радијација, третман на хипертироидизам, јоден дефицит или ексцес, земање на струмогени супстанции (амијодарон, литиум, јодиди, интерферон алфа, радиографски контрастни средства) и поодмината возраст.

Супклиничкиот хипотироидизам е почест кај возрасната популација и е два пати почест кај жените. Генерално преваленцијата на оваа состојба се движи од 4% односно 2% по 20<sup>та</sup> година од животот, до 17% односно 7% по 65<sup>та</sup> година од животот соодветно кај жени и мажи.<sup>4, 28</sup> При тоа, 75% од пациентите имаат вредности на TSH под 10mU/L. Во Whickham студијата<sup>4</sup> СКХ бил застапен кај



7,5% од женската популација и 2,8% кај мажите. Во уште поголемата NHANESIII студија<sup>25</sup> во САД преваленцијата била 4,3% од испитуваната популација. Поголемата зачестеност кај жените, отколку кај мажите и кај повозрасната популација е соодветна со поголемата зачестеност на антителата кон тироидната пероксидаза кај жените и повозрасните лица.

### 1.1.3. Предиктори за прогресија на болеста кон хипотироидизам

Преваленцијата на прогресија на болеста во клиничка форма на хипотироидизам е 5-20% годишно. Фактори кои ја зголемуваат веројатноста за развој на клинички манифестен хипотироидизам се: висока почетна вредност на TSH, поодмината возраст, женски пол и присуство на тироидни антитела. Стапката на прогресија е пропорционална со серумските вредности на TSH и е поголема кај лица со присутни тироидни антитела.<sup>4, 10</sup>

Прогресијата во тек на една година според Whickham студијата<sup>4</sup> била: 4,3% кај жени со зголемен TSH и присутни антитела, 3% ако само TSH бил зголемен и 2% ако само антителата биле присутни.

Huber и сор.<sup>29</sup> покажале прогресија кон хипотироидизам во тек на една година од 3,3% кога TSH бил меѓу 6-12 mU/L и 11,4% кога TSH бил над 12 mU/L. Rosario и сор.<sup>30</sup> покажале дека не само тироидните антитела, но и ултрасонографските промени го зголемуваат ризикот за прогресија кон хипотироидизам.

### 1.1.4. Клиничка слика

И покрај оригиналната дефиниција која се базира на биохемиски критериуми, познато е дека некои пациенти можат да презентираат симптоми и знаци на хипотироидизам. Но сепак, прашањето дали лицата со СкХ имаат симптоми останува neodговорено. Повеќето пациенти кај кои со скрининг бил дијагностициран СкХ имале најмалку еден симптом на хипотироидизам.<sup>31</sup> Промените кај СкХ најчесто се благи, суптилни и значително почести кај особи со повисоки вредности на TSH во крвта. Неколку студии сугерираат дека овие лица имаат симптоми на благо нарушување на функцијата на тироидната жлезда.<sup>5, 32</sup> Друга студија<sup>33</sup> ги споредувала пациентите со СкХ со еутироидни

лица соодветни по возраст и пол и пронашла дека сите скали на здравствениот статус на прашалникот SF-36 биле редуцирани. Некои експерти докажувале дека ова не се популационо базирани студии и дека опфаќале лица со нетретиран хипотироидизам.<sup>8</sup> Голема пресечна студија потврдува дека лицата со СкХ прикажале повеќе тегоби отколку еутироидни лица, но помалку од лицата со манифестен хипотироидизам.<sup>34</sup> Други студии пак не се согласуваат со изнесеното.<sup>10, 35-38</sup> Податоците од здравствен прашалник за квалитет на живот не покажал сигнификантна разлика пред и после терапија со L-тироксин.<sup>39</sup> Сепак, според АТА и ААСЕ, мал е процентот на пациенти со СкХ кои имаат симптоматологија на хипотироидизам.

### 1.1.5. Дијагноза

Анамнезата и физикалниот преглед може да дадат насока, но дијагнозата на СкХ се сведува на лабораториските резултати. Дијагноза за СкХ се поставува доколку нивото на TSH во серумот е над горната нормална граница, во нашиот случај над 4,2 mU/L, со нормални вредности на fT4 и fT3. Посебно се разгледуваат лицата со вредности на TSH меѓу 4,2 mU/L и 9,9 mU/L од оние со вредности на TSH  $\geq 10,0$  mU/L.<sup>10</sup>

Недоволни се податоците за рутинско одредување на anti-TPO антитела и anti-Tg антитела. Нивното присуство не ја потврдува дијагнозата (туку TSH), ниту пак зборува за ефикасност од третманот. Нивното присуство укажува на автоимуна етиологија за тироидна дисфункција и е предиктор за прогресија во клиничка форма.

Со ултрасонографија се добива увид во големината на жлездата, нејзината хомогеност и присуството на јазли и цисти. Таа е неинвазивна дијагностичка метода која според некои ендокринолози се препорачува и како скрининг метода.<sup>40</sup> Употребата на ултрасонографијата е круцијална за детекција и следење на нодули. Се поставува прашањето дали кај СкХ се присутни видливи промени во ехоструктурата и големината на тироидната жлезда. Познато е дека Хашимото тироидитис е придружен со струма. Една студија<sup>41</sup> открила присуството на струма кај 65% од пациентите со СкХ. Одамна е познато дека кај клинички манифестен хипотироидизам присутна е намалена ехогеност т.е. хипоехогеност на тироидната жлезда. Но дали постојат

ултрасонографски промени и при благо нарушување на тироидната функција, кај СкХ, сеуште не е потврдено. Дифузната хипоехогеност често се користи како критериум за евентуален автоимун тироидитис.<sup>42</sup> Неколку студии прикажуваат корелација помеѓу ехогеноста на тироидната жлезда на ултрасонографија и автоимун тироидитис, како и можност на ултрасонографијата да ја предвиди намалената тироидна функција. Vejbjerg и сор.<sup>43</sup> спроведувале тироидна ултрасонографија на здрава, неселектирана популација и откриле дека лицата кои имаат позитивни anti-TPO антитела имаат и намалена ехогеност на тироидната жлезда на ултразвук и потврдиле асоцијација помеѓу намалената ехогеност и висината на TSH. Rosário и сор.<sup>42</sup> во период од 3 години следеле еутироидни лица и лица со СкХ. Преваленцијата на дифузна хипоехогеност на ултразвук била почеста кај лицата со СкХ и истите имале поголем ризик за прогресија кон манифестен хипотироидизам. Marcocci и сор.<sup>44</sup> ја следеле на ултрасонографија 18 месеци тироидната жлезда кај здрави пациенти. Сите кои во овој период развиле хипотироидизам уште на првиот преглед имале намалена ехогеност.

### 1.1.6. Терапија и менаџмент на СкХ

Не постојат универзално прифатени водичи за третман на СкХ. Околу ова прашање сеуште не постои консензус. Причини кои би оделе во прилог на третман на СкХ се: спречување на прогресија во манифестен хипотироидизам, повлекување на клиничката симптоматологија, корекција на липидниот профил и кардиоваскуларните абнормалности, а со тоа и редуција на кардиоваскуларниот ризик. Вредност на TSH од која треба да се започне со терапија сеуште се дебатира.<sup>45, 46</sup> Британска тироидна асоцијација, предлага да се даде терапија при вредности на TSH над 10mU/L, а во случај на пониски вредности, односно TSH под 10mU/L, доколку истовремено е присутна струма, клиничка симптоматологија, позитивни тироидни антитела, позитивна фамилијарна историја за тироидно заболување или бременост.<sup>10</sup>

При вредности на TSH под 10mU/L, потребно е да се разликува перзистентен и прогресивен од транзитoren СкХ. Само пациентите со перзистентен СкХ се земат во предвид за третман. Затоа, диференцијално дијагностички треба да се исклучат други причини за зголемен TSH: недоволна

терапија со левотироксин, опоравување од тешка болест или деструктивен тироидитис, субакутен тироидитис, тироидектомија, терапија со радиоактивен јод, земање на анти tiroидни лекови (литиум, јодиди, амијодарон, интерферон), неадекватна супституција на тироидните хормони и постпартален тироидитис. Се предлага проверка на TSH после 3 месеци за да се исклучи лабораториска грешка или транзитивно покачување на TSH.<sup>47</sup>

Препораките од Fatourechí<sup>48</sup> за менаџирање со СкХ од лекарите во 2009 година се базираат на висината на TSH. При вредности помеѓу 3-5 mIU/L нема клинички важни абнормалности и тироидната супституциона терапија се смета дека нема бенефит. Во рандомизирана 12 неделна студија на пациенти со симптоми сугестивни за хипотироидизам при вредности на TSH на горна нормална граница, не се забележала разлика во когнитивните и физиолошките функции помеѓу лицата третирани со L-тироксин и контролната група без терапија.<sup>49</sup> Затоа при овие вредности на TSH се препорачува повторно тестирање после 1 година, особено ако се позитивни тироидните антитела.

Големи рандомизирани студии прикажале намалување во нивото на холестеролот по терапија со L-тироксин кај пациенти со вредности на TSH помеѓу 5.1-10mIU/L.<sup>11,50</sup> Но друга студија не покажала никаква разлика пред и после терапија.<sup>36</sup> Затоа се предлага индивидуален пристап за терапија кај оваа група пациенти. Се фаворизира третман кај: бременост, помлада популација, асоцираност со други здравствени состојби, висината на TSH (два пати вредност над 8mIU/L), перзистентно покачени вредности на TSH, присуство на тироидни антитела, струма, хипотироидни симптоми, хиперлипидемија.<sup>48</sup>

Според најновите препораки на ATA и AACE пациентите со вредности на TSH над 10mIU/L се поставуваат на тироидна супституциона терапија.<sup>46, 47, 51, 52</sup> Во ваква група на пациенти потврдени се подобрувања после терапија со L-тироксин во мускулната функција, нервна кондукција, кардијална функција и когнитивна функција.<sup>6, 20, 50, 53, 54</sup>

Дневните потреби од L-тироксин се движат од 50 до 75 микрограми, во зависност од возраста на пациентот, нивото на TSH и fT4. Серумскиот TSH треба да се провери после 8 недели со евентуално титрирање на дозата. При постигнување на нормални вредности на TSH, истиот се проверува после 6 месеци, а потоа годишно. Кај млади пациенти целни вредности на TSH се 0,3-

3,0mIU/L, кај повозрасни терапевтските целни вредности може да бидат повисоки.<sup>46, 47</sup>

Постојат ризици од третманот. Пет проценти од пациентите можат да развијат хипертироидизам, може да се намали коскениот дензитет (иако не е потврдена зголемена честота на фрактури) и ниското ниво на TSH може да доведе до атријална фибрилација.

#### **1.1.7. Скрининг, да или не?**

Постојат препораки од осум организации за скрининг на асимптоматски адулти. АТА предлага скрининг на жени на 35 годишна возраст, а потоа на секои 5 години.<sup>9</sup> ААСЕ предлага скрининг на возрасни лица, посебно жени.<sup>40</sup> College of American Patologist предлагаат скрининг на жени над 49 години и сите стари пациенти кои ја посетуваат болницата на секои 5 години.<sup>10</sup> United States Preventive Service Task Force сметаат дека непостојат доволно податоци за воведување на скрининг. Според нив, генерално кај популацијата не треба да се спроведува рутински скрининг за СКХ.<sup>55</sup>

## 1.2. ФИЗИОЛОГИЈА НА СРЦЕВ ЦИКЛУС

Срцевиот циклус се состои од период на релаксација или дијастола и период на контракција или систола. Крвта од големите вени континуирано се внесува во преткоморите, така да 75% од крвта стигнува во коморите пред контракција на преткоморите. Со контракција на преткоморите се додаваат преостанатите 25%. За време на систола атриовентрикуларните валвули се затворени, а во преткоморите се насобира голема количина на крв. Со завршување на систолата притисокот во коморите опаѓа на ниска дијастолна вредност, а високиот притисок во преткоморите нагло ги отвора атриовентрикуларните залистоци и крвта брзо влегува во коморите. Тоа е период на брзо полнење на коморите. Овој период одговара на приближно една третина од дијастолата. За време на средната третина на дијастолата или дијастаза влегува само мала количина на крв во коморите. Во текот на последната третина на дијастолата преткоморите се контрахираат со додатно влевање на крв во коморите.

Пред да започне контракцијата на коморите, нагло се зголемува притисокот во коморите. Овој пораст ги затвора атриовентрикуларните залистоци, но за да се отворат семилунарните залистоци, потребни се неколку милисекунди за да притисокот во коморите доволно се зголеми за да може истите да ги отвори. Во овој период коморите се контрахираат, но не се празнат. Овој период се нарекува период на изоволуменска или изоволуметриска контракција. По отворање на семилунарните залистоци доаѓа до истиснување на крвта од коморите во аортата и пулмоналната артерија. Ова е период на ежекција. На крајот на систолата коморите започнуваат нагло да се релаксираат, па притисокот во нив опаѓа. Високиот притисок во аортата и пулмоналната артерија ја потиснува крвта назад во коморите, што ги затвора семилунарните залистоци. Во наредните неколку милисекунди коморите и понатаму се релаксираат, притисокот опаѓа до ниски дијастолни вредности иако волуменот на крв не се менува. Ова е период на изоволуменска или изоволуметриска релаксација. Потоа атриовентрикуларните залистоци повторно се отвораат и започнува нов срцев циклус.

Систолата се состои од период на изоволуменска контракција и ежекционен период, а дијастолата од период на изоволуменска релаксација, брзо полнење на коморите, дијастаза и споро полнење на коморите.

За време на дијастолата коморите се полнат со околу 80-120 mL крв што се нарекува крајно дијастолен волумен. За време на систолата коморите се празнат за околу 70 mL крв што претставува ударен волумен. Волуменот на крв што преостанува во коморите (околу 40-50 mL) се нарекува крајно систолен волумен. Оној дел од крајно дијастолниот волумен кој коморите го исфрлаат се нарекува ејекциона фракција и изнесува околу 60%.

При доток на поголема количина на крв во срцето, истегнатиот мускул ќе се контрахира посилно и на тој начин се испумпува поголема количина на крв од коморите.

Растегливост, попустливост или комплијанса на левата комора математички се прикажува како количник од притисок и волумен. Отежнатата релаксација и ослабнатата растегливост предизвикуваат пораст на дијастолниот притисок на левата комора при релативно мало зголемување на волуменот и го одредува степенот на дијастолна дисфункција.

За оценување на контрактилните својства на миокардот на срцето неопходно е одредување на истегнатоста на мускулот на почетокот на контракцијата што се нарекува оптеретување со волумен (engl. preload) и оптеретувањето кое мускулот треба да го совлада со својата контракција (engl. afterload). При зголемување на пред оптеретувањето, зголемен е крајно дијастолниот волумен, додека при зголемување на по оптеретувањето, расте крајно систолниот волумен.

Ефикасноста во пумпањето на срцето е контролирана од симпатички и парасимпатички нерви. Симпатичката стимулација ја зголемува силата на контракција, но и срцевата фреквенција, а парасимпатичката ја намалува силата на контракцијата и срцевата фреквенција. Ова го менува минутниот волумен на срцето.

### 1.3. МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА ТИРОИДНИТЕ ХОРМОНИ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ СИСТЕМ

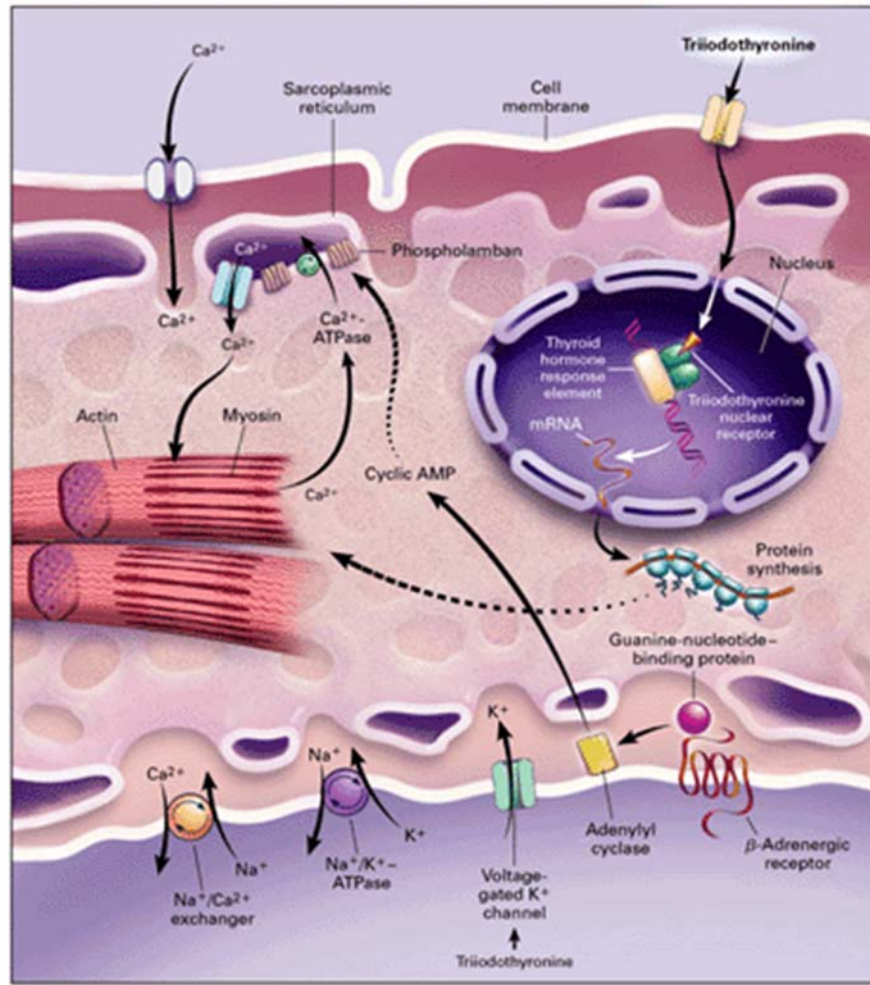
Биолошкиот ефект на тироидните хормони се остварува преку активната клеточна форма Т3, која настанува со конверзија од Т4. Влијанието врз срцевата акција се остварува преку три различни механизми: а) директен ефект врз кардијалните миоцити преку врзување за нуклеарен Т3 рецептор, влијаејќи на експресијата на кардијалните гени; б) Т3 влијае на сензитивноста на симпатичкиот систем; в) хемодинамски промени на периферијата, што резултира со зголемено срцево полнење и промени во срцевата контрактилност.<sup>56</sup>

Тироидните хормони влијаат директно на кардијалните миоцити. Овој директен ефект се должи на нуклеарен и екстрануклеарен механизам на дејство. Нуклераниот Т3 ефект остварува транскрипциона експресија или инхибиција на специфични таргет гени кои ја регулираат синтезата на структурни и регулаторни протеини во срцето. Процесот започнува со влез на Т3 во кардиомиоцитите со помош на специфични транспортни протеини присутни во клеточната мембрана. Потоа Т3 влегува во јадрото и се поврзува за специфични транскрипциони активатори (нуклеарен рецептор  $\alpha 1$ ) или репресори (нуклеарен рецептор  $\alpha 2$ ). Врзувањето на Т3 за овие рецептори, во комбинација со одредени кофактори, овозможуваат на комплексот тироиден хормон-рецептор да врзат (нуклеарен рецептор  $\alpha 1$ ) или ослободат (нуклеарен рецептор  $\alpha 2$ ) специфични секвенци на DNA (thyroid-responsive elements), кои дејствуваат како регулатори на степенот на транскрипција на специфични таргет гени. Во отсуство на Т3, рецепторите ги инхибираат гените кои се позитивно регулирани од тироидните хормони.<sup>57</sup>

Тироидните хормони го модулираат степенот на транскрипција на многубројни гени: калциум активирачки АТР-ази ( $\text{Ca}^{++}$ -АТР-аза) и фосфоламбан во саркоплазматскиот ретикулум, миозин,  $\beta$ -адренергични рецептори, аденил циклаза, гванин-нуклеотид-врзувачки протеини, Na/K-АТРаза, Na/Ca<sup>++</sup>изменувач, волтажни K<sup>+</sup>-канални (слика 1.1). Помеѓу различните протеини чија експресија е регулирана на транскрипционо ниво, најважни се тешките миозински ланци и протеините на саркоплазматскиот ретикулум. Синтезата на тешкиот  $\beta$ -ланец на миозин кој има доминантна улога во срцевата



контракција е регулирана од тироидните хормони. Дебелиот филамент на контрактилниот апарат (саркомера) на кардијалните миоцити е изграден од два миофибриларни протеини ( $\alpha$  и  $\beta$ ) миозински тешки ланци. Кај луѓето  $\beta$ -ланецот доминира. Протеините на саркоплазматскиот ретикулум, калциум активирачки АТР-ази ( $\text{Ca}^{++}$ -АТР-ази) и фосфоламбан се вклучени во регулацијата на интрацелуларниот калциум. Фосфоламбан влијае инхибиторно на  $\text{Ca}^{++}$ -АТР-ази. Активноста на фосфоламбанот зависи од степенот на неговата фосфорилација. Промените во количината на овие протеини и степенот на фосфорилација на фосфоламбан се сметаат за одговорни за нарушување во дијастолната функција кај тироидните заболувања. Калциум активирачките АТР-ази во саркоплазматскиот ретикулум се одговорни за преземање на калциум од луменот на саркоплазматскиот ретикулум за време на дијастола. Ослободувањето и повторното преземање на калциум од саркоплазматскиот ретикулум е круцијално за брзината на дијастолна релаксација после срцевата контракција. Активниот транспорт на калциум од саркоплазматскиот ретикулум со посредство на  $\text{Ca}^{++}$ -АТР-аза е регулирано од phospholamban.<sup>58,59</sup> Експресијата на фосфоламбан влијае врз калциум активирачките АТР-ази; зголемена експресија на фосфоламбан води до намалена активност на калциум активирачките АТР-ази. Така тироидните хормони ја зголемуваат експресијата на саркоплазматските калциум активирачките АТР-ази, а ја намалуваат експресијата на фосфоламбан. На тој начин ја скратуваат дијастолната релаксација, односно истата се одвива со зголемена брзина. Затоа кај хипертироидизмот дијастолната релаксација е скратена, а кај хипотироидизам истата е продолжена.<sup>56, 60</sup> Брзината со која се намалуваат слободните концентрации на калциум во цитосолот, доведуваат да калциумот е помалку пристапен на тропонин С од дебелиот филамент на миофибрилите, што е клучно за дијастолна релаксација. Ослободувањето на калциум и неговото повторно преземање во саркоплазматскиот ретикулум се клучни детерминанти на систолната контрактилна функција и дијастолната релаксација. Така тироидните хормони влијаат на миокардната контрактилност. Кај хипертироидизам е зголемена кардијалната контрактилност и истата е намалена кај хипотироидизам.<sup>60, 61</sup>



Слика 1.1. Места на дејство на тријодтиронин во кардијалните миоцити (Преземено од Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344:501–509.)<sup>60</sup>

Тироидните хормони преку екстрануклеарниот Т3 ефект предизвикуваат инотропни и хронотропни срцеви промени многу побрзо од оние што се очекуваат од нуклеарниот Т3 ефект. Постојат податоци дека тироидните хормони предизвикуваат акутна фосфорилација на фосфоламбан што го атенуира инхибиторниот ефект на фосфоламбан врз калциум активирачките АТР-ази. Екстрануклеарниот Т3 ефект е одговорен за зголемената протеинска синтеза како резултат на зголемен транспорт на аминокиселини, јагленхидрати и калциум преку клеточната мембрана. Така кај хипертироидизам зголемената протеинска синтеза во кардијалните миоцити, резултира со зголемување на

тежината на срцето и благ степен на кардијална хипертрофија, што придонесува до зголемена контрактилност. Тријодтиронин-индуцираната хипертрофија се покажала комплетно реверзибилна по постигнување на еутиротична состојба.<sup>60</sup>

Неколку плазма мембрански јонски трансмитери (Na/K-АТРаза, Na/Ca<sup>++</sup> изменувач, волтажни K<sup>+</sup>-канални) се регулирани од тироидните хормони (слика 1). Тие координираат со низа електрохемиски и механички одговори на срцето.<sup>62</sup> Na/K-АТР-аза е само една од јонските пумпи кои трошат енергија, што придонесува до зголемена потрошувачка на кислород кај хипертироидизам и обратно кај хипотироидизам. Влијанието врз јонските канали ја менува миокардната екситабилност и траењето на акциониот потенцијал. На кратко, Т3 влијае на натриумови, калиумови и калциумови канали во срцето, менувајќи ги интрацелуларните нивоа на калциум и калиум што делува позитивно инотропно и хронотропно на срцето кај хипертироидизам и негативно инотропно и хронотропно кај хипотироидизам. Тоа може да води кон намалена миокардна оксигенација кај хипотироидизам што може да ја провоцира веќе постоечката коронарна исхемија.

Тријодтиронин го намалува системскиот васкуларен отпор преку директен ефект врз мазните мускулни клетки на артериолите предизвикувајќи вазодилатација.<sup>63</sup> Хемодинамскиот ефект на Т3 на периферијата значително придонесува кон зголемена срцева контракција. Освен промена во адренергичниот тонус, друг механизам на дејство е преку секрецијата на атријалниот натриуретичен хормон.<sup>64</sup> Истиот е зголемен кај хипертироидизам и намален кај хипотироидизам. Ова влијае врз висината на артерискиот крвен притисок и минутниот волумен на срцето.

Миокардното ткиво содржи два субтипа на β-адренергични рецептори, β-1 и β-2.<sup>65</sup> Неколку студии<sup>66-68</sup> прикажуваат дека β-1 адренорецепторниот ген е сензитивен на Т3. Зголемената симпатичка сензитивност на срцето се должи на зголемен број на β- адренергични рецептори. Така кај хипертироидизам постои тахикардија и зголемена сила и брзина на кардијалната контракција, а брадикардија и намалена сила и брзина на кардијалната контракција кај хипотироидизам.

Вазодилатацијата контролирана од протоколот на крвта, која е маркер за ендотелната дисфункција е значително нарушена кај хипотироидизам.<sup>20</sup> Кај хипотироидизам не постои инхибиција на инхибиторот на ензимот азотен оксид

синтетаза, што ќе доведе до намалена синтеза на вазодилаторниот NO. Можна е слична појава и кај СкХ.

Севкупно T3 влијае на искористувањето на кислородот од ткивата, васкуларниот отпор, артерискиот крвен притисок, контрактилноста на срцето и срцевата фреквенција. Значи тироидните хормони го зголемуваат искористувањето на кислородот во периферните ткива што резултира со зголемување на срцевата контрактилност, но и директно ја зголемуваат срцевата контрактилност.<sup>60</sup>

#### 1.4. ХИПОТИРОИДИЗАМ И СРЦЕВА ФУНКЦИЈА

Намалениот директен ефект на T3 на кардијалните миоцити доведува до намалено искористување на кислород и промени во хемодинамските параметри. Хистолошки може да се забележат следниве промени на срцето: оток на миофибрилите, одреден степен на интерстицијална фиброза и акумулација на мукополисахариди.

Кај клинички манифестен хипотироидизам присутни се спротивни хемодинамски ефекти од оние кај хипертироидизам: брадикардија, блага хипертензија, стеснет пулсен притисок, низок срцев минутен волумен (кој се должи на брадикардија, намалено вентрикуларно полнење и намалена срцева контрактилност), зголемен системски васкуларен отпор, забавена дијастолна релаксација и нарушено рано вентрикуларно полнење. Хипотироидизмот ја пролонгира срцевата акција, продолжувајќи го QT интервалот што предиспонира вентрикуларни аритмии.<sup>56</sup> Појава на срцева слабост е ретка, бидејќи намалениот минутен волумен е доволен за да ја задоволи намалената периферна потреба од кислород.

Студија<sup>69</sup> со позитрон емисиона томографија (PET-scan) покажала дека миокардната ефикасност на работа е пониска кај пациенти со примарен хипотироидизам отколку кај здрави лица. Десет до дваесет и пет проценти од пациентите имале дијастолна хипертензија, која во комбинација со зголемен васкуларен отпор го зголемуваат срцевото по оптоварување (afterload) и срцевата работа.<sup>60, 69</sup> Сите овие хемодинамски ефекти кај примарен хипотироидизам водат до систолна и дијастолна дисфункција на левата комора. Најчесто се среќава нарушување во левовентрикуларната дијастолна функција која се карактеризира со забавена миокардна рекласација и нарушено рано вентрикуларно полнење. Левовентрикуларната систолна функција е само гранично субнормална, прикажана со благо намалување во ејекционата фракција и ударниот волумен. Ова се должи на намалувањето на пред оптеретувањето, брадикардијата и благо намалената миокардна контрактилност. Но, од друга страна намалените срцеви перформанси и абнормалностите во периферната васкуларна функција можат да придонесат до лоша толеранција на напор кај примарен хипотироидизам. Зголемената периферна васкуларна резистенција придонесува до зголемување на по оптеретувањето, со што се

одредува искористувањето на кислород во миокардот. Диспропорцијата помеѓу зголеменото искористување на кислород во миокардот во однос на миокардните перформанси го објаснува влошувањето на ангина кај пациенти со примарен хипотироидизам и исхемична срцева болест. Понекогаш срцевата функција кај примарен хипотироидизам може да биде нарушена поради појавата на плеврален излив, кој обично се гледа кај многу тешок степен на хипотироидизам. Зголемена левовентрикуларна маса кај примарен хипотироидизам, а се должи на интерстицијален микседем може да влијае врз систолната функција, односно да доведе до намалена ејекциона фракција.

Артериската хипертензија кај хипотироидизам се должи на два фактори: зголемен системски васкуларен отпор и појава на атеросклероза. Зголемењот на системски васкуларен отпор се должи на микседемот во артерискиот ѕид. Така, преваленцата на системска хипертензија е за три пати поголема кај хипотироидни, наспроти еутироидни пациенти.<sup>70-72</sup>

Нарушувањето во дијастолната функција кај клинички манифестен хипотироидизам е клинички и експериментално прикажано.<sup>73-77</sup> Останува нејасно дали СкХ има слични ефекти врз срцевата работа.

Се смета дека СкХ може да предизвика срцево ремоделирање на три начини. Прво, намалувајќи ја активноста на ензими вклучени во регулирањето на интрацелуларниот калциум, што понатаму води до промени во експресијата на контрактилните протеини. Второ, хронична инфламација или ткивни промени (промени во колагенот, дехидратација) може да бидат одговорни за кардијална дисфункција. Трето, хемодинамски промени кои водат до зголемена системска васкуларна резистенција.

Врз основа на бројни податоци во литературата, се смета дека СкХ доведува до функционални кардиоваскуларни промени поради намалена систолна функција во мирување, лево вентрикуларна дијастолна дисфункција во мирување и при напор, зголемена системска васкуларна резистенција, како и зголемената преваленција за дијастолно нарушување кај возрасната популација.<sup>20</sup>

Нарушената лево вентрикуларна дијастолна функција се карактеризира со забавена срцева релаксација и нарушено рано вентрикуларно полнење.<sup>20, 76-79</sup> Неколку студии<sup>78-81</sup> кои правеле истражување на млади и средновеќни пациенти со блага форма на СкХ поради Хашимото тироидитис прикажуваат лево

вентрикуларна дијастолна дисфункција. Забавената лево вентрикуларна релаксација е во согласност со наодот дека тироидните хормони влијаат на калциум регулаторните протеини  $\text{Ca}^{++}$ -АТФ-аза и PLB што го забавува ге-uptake-от на калциум во саркоплазматскиот ретикулум за време на дијастола.<sup>20</sup> Во неколку студии променетата дијастолна функција се покажала реверзибилна после тироидна супституциона терапија.<sup>20, 78-82</sup>

Срцевата слабост порано се сметала како нарушување во лево вентрикуларната систолна функција. Но неколку студии<sup>83-85</sup> прикажале дека една третина од пациентите примени во болница поради акутна срцева слабост имале нормална лево вентрикуларна систолна функција. Оваа група на повозрасни пациенти имале одложена лево вентрикуларна релаксација, намалена лево вентрикуларна комплајанса и последователно редуцирано лево вентрикуларно полнење. Лево вентрикуларната дијастолна дисфункција се покажала како круцијален фактор. Количникот помеѓу врвните брзини на раниот и доцен трансмитрален проток (Е/А) и времето на децелерација на Е бранот широко се употребуваат и се содржани во последните препораки за дијагноза на дијастолна дисфункција.<sup>86, 87</sup>

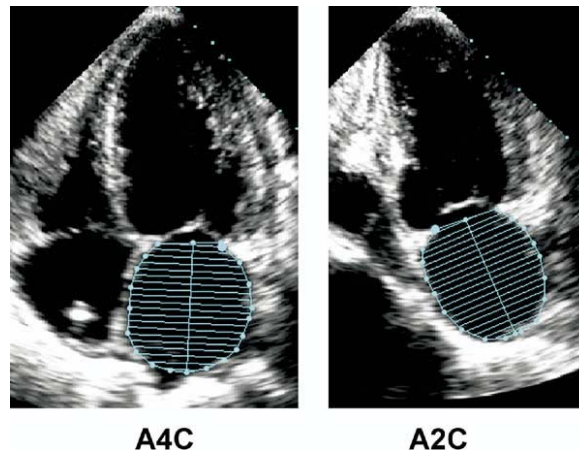
Конфликтни се резултатите за систолната функција кај СкХ.<sup>82</sup> Нарушена лево вентрикуларна систолна функција при напор е документирана кај пациенти со СкХ со радионуклидна вентрикулографија, Doppler ехокардиографија и тестирање со кардиопулмонални вежби.<sup>82, 88</sup> Негативниот ефект на СкХ врз систолната функција бил реверзибилен по тироидна супституциона терапија.<sup>78-81, 88, 89</sup> Кај повозрасни пациенти овие нарушувања може да доведат до срцева декомпензација и конгестивна дијастолна срцева слабост.<sup>70, 82</sup> Со стареењето се зголемува инциденцијата на срцевата слабост. Како СкХ е почест кај повозрасната популација, појавата на СкХ може да ја забрза кардијалната систолна и/или дијастолна дисфункција.

## 1.5. ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПАРАМЕТРИ ЗА СИСТОЛНА И ДИЈАСТОЛНА ФУНКЦИЈА НА ЛЕВАТА КОМОРА

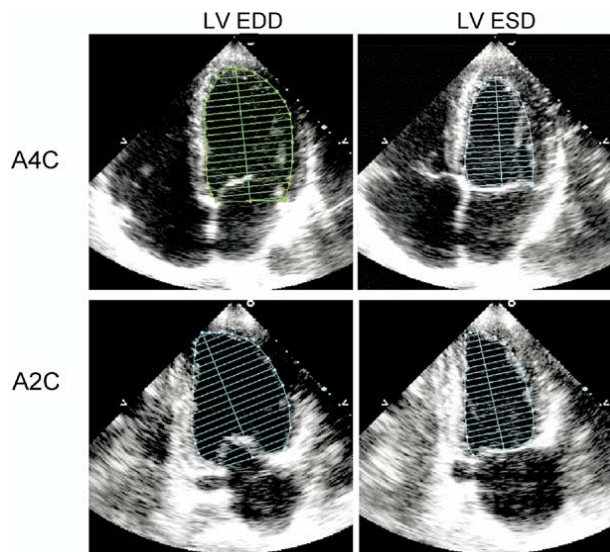
За одредување на глобалната систолна функција на левата комора ехокардиографски најчесто се користат: волумен на лева комора, ејекциона фракција (EF), време на изоволуметриска контракција (IVCT), фракција на скратување (FS), ударен волумен, минутен волумен и миокардна маса на левата комора.

Со прикажување на левата комора на дводимензионална ехокардиографија, на парастернална долга оска, субвалвуларно со едноразмерна ехокардиографија (М-моде) се одредуваат дијастолна и систолна дебелина на ѕидовите на коморите, односно лево вентрикуларен крајно-дијастолен дијаметар (LVEDd) и лево вентрикуларен крајно-систолен дијаметар (LVESd), дебелина на интервентрикуларен септум (IVS) и дебелина на заден ѕид на лева комора (PW). Со поместување на линијата на М-моде на ниво на аорта се добиваат: лево атријален дијаметар (LA) и дијаметар на коренот на аортата (Ao). Димензијата на LA може да се одреди и на дводимензионална ехокардиографија, а нејзиниот волумен од апикален дво и четворозуплински пресек (слика 1.2).<sup>90</sup> Современите ултразвучни апарати во софтверскиот програм имаат формули за пресметување на повеќе параметри: лево вентрикуларен крајно-дијастолен волумен (LVED vol), лево вентрикуларен крајно-систолен волумен (LVES vol), ејекциона фракција (EF) и фракција на скратување (FS). Од дводимензионална ехокардиографија исто така се добива ејекционата фракција според Simpson, а исто така се добиваат и LVED vol и LVES vol на левата комора (слика 1.3).<sup>90</sup>





Слика 1.2. Одредување на волумените на левата преткомора<sup>90</sup>



Слика 1.3. Одредување на волумените и EF по Симпсон користејќи двошуплински и четворошуплински пресек<sup>90</sup>

Систолната дисфункција доведува до неможност за нормална контракција и недоволно истуркување на крвта, односно продолжување на изоволуметриското контракционо време (IVCT) и скратување на времето на ејекција (ET). Ејекционата фракција е показател кој најчесто се користи при проценка на глобалната систолна функција на левата комора. Тој упатува на висината на притисокот на крајот на дијастола или притисок на полнење на левата комора. Најчесто се одредува според Teicholz и/или модифицирана Simpson-ова метода и нормална вредност е  $>55\%$ .

Фракциското скратување го означува фракциското скратување на внатрешните димензии на левата комора и се пресметува по формула со мерење на кавитетот на левата комора на крајот на дијастола и систола. Нормалните вредности се  $>25\%$ .

Ударниот волумен и минутниот волумен исто така се показатели на систолната функција, за чие одредување е потребно пресметување на LVED vol и LVES vol.

За проценување на дијастолната функција на левата комора ехокардиографски најчесто се користат повеќе мерења.

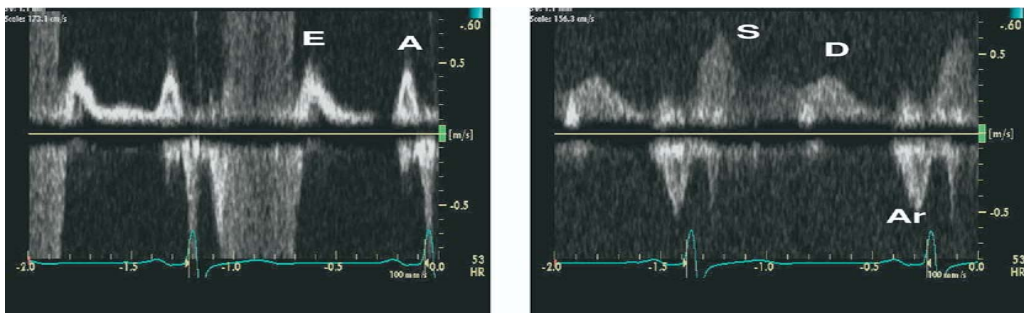
Се користи:

- анализата на кривата на втекот низ митралната валвула добиена со пулсен Доплер (PW), односно анализа на трансмитрален проток (висината на Е бранот, децелерационото време (DT), висината и траењето на А бранот, интервал на изоволуменска релаксација на левата комора (IVRT), (слика 1.4).

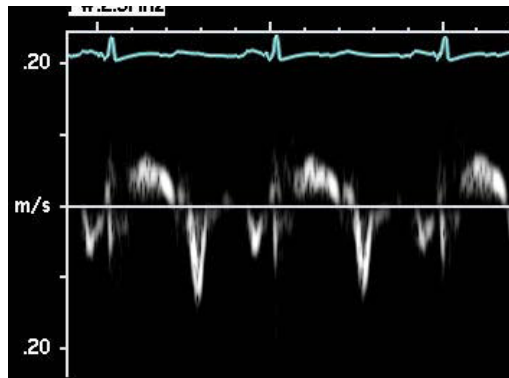
- брзина на проток низ пулмоналните вени, (слика 1.4).

- мерења од ткивниот Доплер (TDI) мерења на митралниот проток над митралниот прстен, на ниво на латералниот и/или септалниот анулус или средна вредност, (слика 1.5).

- одредување на волумени или ареи на левиот атриум, (слика 1.6).



Слика 1.4. Левата половина на сликата го прикажува нормалниот митрален проток во дијастола, а десната половина протокот низ пулмоналните вени



Слика 1.5. Нормален проток на ниво над митралниот анулус добиен на ткивен  
Доплер



Слика 1.6. Одредување на ареата на левата преткомора

Дијастолната дисфункција или срцева слабост со сочувана ејекциона фракција претставува намалена растегливост на левата комора заради зголемена крутост на левата комора, односно се должи на абнормалност на лево коморната комплијанса, полнење и/или релаксација, заради што постојат и повеќе стадиуми на дијастолна дисфункција на левата комора.

Дијастолата започнува со интервалот на IVRT, а завршува со затворање на атриовентрикуларните валвули.

Дијастолата минува низ четири фази кои се резултат на полнењето на левата комора, а во доплерскиот спектограм на митралниот проток се регистрираат два брана (Е и А) и два интервали (IVRT и дијастаза). Промените на дијастолниот проток имаат улога во проценката на дијастолната функција.

Интервалот од затворање на аортните до отворање на митралните валвули го претставува IVRT. Се прикажува со PW Doppler, а нормалното траење

е од 60-90ms. Левовентрикуларниот притисок опаѓа бавно во тек на IVRT, така да треба да помине подолго време за истиот да падне под притисокот во левата преткомора. Така при нарушена релаксација IVRT е продолжен.

Митралниот проток се прикажува со PW Doppler. Кај нормален антеграден проток записот е во облик на буквата “M”. Првиот врв (E) се должи на раното (early) или брзо дијастолно полнење на левата комора, а вториот (A), кој е помал од првиот се должи на атријската (atrium) контракција т.е. фаза на споро полнење на левата комора. При тоа се обавува 80-85% од вкупниот волумен на полнење. Детерминиран е од атрио-вентрикуларниот градиент на притисок. Нормалната брзина е околу  $0,86 \pm 0,16 \text{ m/s}$ , редовно  $< 1,3 \text{ m/s}$ . Акцелерација на E бранот е времето од почетокот на E бранот до моментот на постигнување на врв на спектрограмот. Децелерација на E бранот (DT) е од врвот на E бранот до нултата линија на спектрограмот. Се изразува во ms. Со намалување на левовентрикуларната растегливост, DT се менува. Митралниот DT се смета за важен параметар за одредување на левовентрикуларната растегливост.

Дијастаза е интервалот помеѓу раното полнење и атријската контракција. За време на дијастазата нема проток или има проток со мала брзини, а кај долга дијастола може да постои и поголема брзина на проток. Нормално трае 140-240 ms.

Бранот A одговара на атријската (atrium) контракција или фаза на споро полнење на левата комора. Учествува со 10-15% од вкупното полнење на левата комора. Нормално изнесува околу  $0,56 \pm 0,13 \text{ m/s}$ . Атриумската контракција може да биде поголема при побрза фреквенција, во тек на физичко оптеретување или затајување на левата комора. Така атриумите делуваат како први механизми во одговор на затајување на срцето, со зголемување на атриумскиот резервоар и капацитетот на пумпање. Времетраењето на A бранот (A dur) се смета за секундарен параметар при процена на дијастолната функција. Неговата вредност исто така зависи од возраста, со стареењето истиот се зголемува. Но, исто така се зголемува и при дијастолна дисфункција.

Количникот E/A кај здрави лица помлади од 55 години е поголем од 1, на возраст меѓу 55-60 е околу 1, а кај лица над 60 години помал од 1, што значи дека неговата нормална вредност е зависна од возраста.

Релаксацијата на миокардот се должи на раскинување на контракциските мостови помеѓу миозин и актин. Саркомерите генерираат сила под директна контрола на калциум, а брзата релаксација бара брзо отклонување на калциумот од цитосолот на миоцитите на физиолошки ниски нивоа. Бидејќи складирањето на калциум е процес зависен од енергија, релаксацијата како активен процес може да стане абнормално спора при бројни патолошки состојби. Релаксацијата на левата комора влијае на траењето на IVRT, како и на траењето и изгледот на Е бранот.

Брзината на митралниот Е-бран примарно го рефлектира притисочниот градиент помеѓу левата преткомора и комора во текот на раната дијастола и на него влијае пред оптеретувањето и алтерациите во лево коморната релаксација. Брзината на митралниот А-бран го рефлектира притисочниот градиент помеѓу левата преткомора и комора во доцна дијастола на кој влијае лево коморната комплијанса и лево преткоморната контрактилна функција.

Ткивниот Доплер (TDI) е сензитивен за детекција на дијастолна дисфункција. PW TDI овозможува мерење на брзините на одделни региони од сидот на миокардот. Брзината на проток над митралниот прстен забележани со TDI во текот на дијастола се показатели на релаксацијата на миокардот независно од волуменското оптеретување на коморите. Според хемодинамските принципи митралниот прстен се движи спротивно од текот на крвта со брзина пропорционална на брзината на полнење на левата комора. Со поставување на PW TDI на септалната или латералната страна на митралниот анулус, може да се процени брзината на систолниот бран (S), раниот (e') и доцен (a') дијастолен бран. Според најновите препораки за проценка на дијастолната функција потребно е да се измерат со TDI најмалку септалната и латералната страна на митралниот анулус, како и нивниот просек. Со влошување на дијастолната функција и лево вентрикуларната релаксација e' се намалува. Повеќето пациенти со e'lat.<10 cm/s или e' sep.<8 cm/s имаат нарушена миокардна релаксација. Кај здрави пациенти количникот e'/a'>1, а кај одредени типови на дијастолна дисфункција количникот e'/a'<1. Количникот E/e' е показател за притисокот на полнење на левата комора независно од EF. Негова нормална вредност е под 8. Кога количникот E/e' на септалната страна од митралниот анулус е над 12 и/или количникот E/e' на латералната страна од митралниот анулус е над 15 притисокот на полнење на левата комора е зголемен, односно

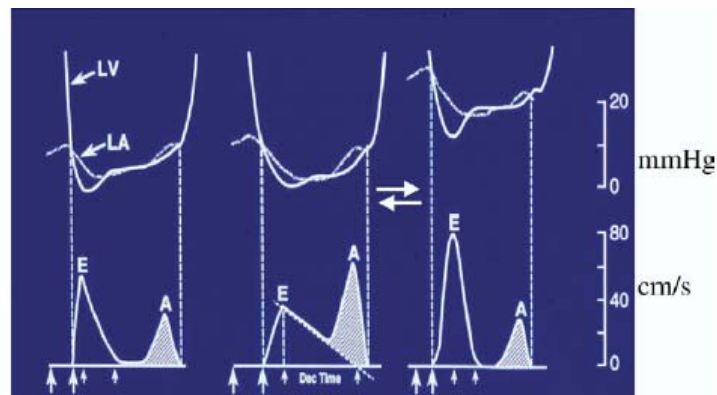
зголемен е лево вентрикуларниот крајно дијастолен притисок. Кога количникот  $E/e'$  е меѓу 9 и 13, при нормална EF, се замаат во обзир и други параметри (лево-атријален волумен  $\geq 34 \text{ ml/m}^2$ , намалување за 50% од E/A количникот при Валсалва маневар, притисок во пулмоналната артерија  $> 35 \text{ mmHg}$ ,  $Ar-A \geq 30 \text{ msi}$   $IVRT/T_{E-e'} < 2$ , каде  $T_{E-e'}$  е разлика помеѓу интервалот од QRS комплексот до појавата на E и интервалот од QRS комплексот до појавата на  $e'$ , укажуваат на зголемен притисок на полнење на левата комора).

Максималната систолна брзина на S бранот од Ткивниот Доплер во систола е предиктор за глобална и лонгитудинална систолна функција. Одредување на максималната брзина на S бранот на Ткивниот Доплер во систола добро колерира со EF. Нормална вредност е над  $0,075 \text{ m/sec}$ , со специфичност од 88% и сензитивност од 79% во проценката на глобалната LV систолна функција. Максималната вредност на S бранот е сензитивен маркер за благо нарушена (латентна) LV систолна функција, дури и кај оние со нормална EF или сочувана LV систолна функција.<sup>91-93</sup>

PW Doppler на протокот низ пулмоналните вени кој се изведува во апикален 4-шуплински прозор служи исто така за проценка на лево коморната дијастолна функција. Спектралната крива на проток низ пулмоналната вена се состои од два брана кои означуваат систолен и дијастолен проток према левата преткомора и краткотраен реверзен проток со мала брзина кој се јавува во време на контракција на левата преткомората. При тоа се одредува: врвна систолна брзина (s), врвна антероградна дијастолна брзина (d), нивен количник и врвна брзина на ретроградниот пулмонален венски проток во тек на атријалната контракција, реверзен проток (Ar). Најголемиот дел од протокот од пулмоналните вени во левата преткомора се одвива во тек на вентрикуларната систола (s бран) и помалата компонента во дијастола (d бран), затоа  $s \geq d$ , а количникот  $s/d \geq 1$ . Врвната антероградна дијастолна брзина (d) е под влијание на промените во лево коморното полнење и комплијансата. Со намалување на комплијансата и зголемување на притисокот на левата преткомора s се намалува, а d се зголемува, така количникот  $s/d < 1$ . Параметарот Ar е под влијание на левовентрикуларниот крајно дијастолен притисок, пред оптеретувањето и контрактилноста на левата преткомора. Со зголемување на лево вентрикуларниот крајно дијастолен притисок, Ar се зголемува. Врз брзината на проток низ пулмоналните вени влијае возраста. Со зголемување на

возраста количникот  $s/d$  се зголемува. Исто така се зголемува и  $Ag$  со возраста, но не преоѓа над  $35\text{cm/s}$ . Поголеми вредности укажуваат на зголемен лево вентрикуларен крајно дијастолен притисок. Кај пациенти со нормална ејекциона фракција разликата  $Ag-A > 30\text{ms}$ , каде  $A$  е времетраењето на митралниот  $A$  бран кој исто така укажува на зголемен левовентрикуларен крајно дијастолен притисок.

Симптоматски пациенти со дијастолна дисфункција често имаат зголемување на притисокот во пулмоналната артерија. Во отсуство на пулмонално заболување зголемениот притисок во пулмоналната артерија може да укажува на зголемен притисок на полнење на левата комора.



Слика 1.7. Промени во полнењето на левата комора заради што се јавуваат повеќе стадиуми на дијастолна дисфункција на левата комора (од лево кон десно – нормален наод, нарушена релаксација, рестриктивен тип на дијастолна крива).

Дијастолната дисфункција може да се манифестира само со дијастолна дисфункција кога постои нормална лева коморна функција (нормална EF) или да постои дијастолна дисфункција и систолна дисфункција (кога EF е намалена). Според тежината дијастолната дисфункција ја има следнава поделба: нарушена релаксација, псеудонормализација или рестриктивен тип на дијастолна дисфункција (слика 1.7). Диференцирање на псеудонормалната од нормалната дијастолна дисфункција е можна само со користење на дополнителни маневри, процедури или ехокардиографски модалитети како на пример со TDI. Нарушената релаксација, како прв стадиум на дијастолна дисфункција, дури и кај асимптоматски пациенти е асоциран со 5 пати поголем ризик за смрт во период од 3-5 години во споредба со лица со нормална дијастолна функција.

Показател на глобалната систолна и дијастолна функција на левата комора е индексот на миокардна перформанса (MPI). Се смета дека истиот близу корелира со инвазивните мерења и е независен од вентрикуларната геометрија.<sup>95-97</sup> Систолната дисфункција доведува до продолжување на IVCT и скратување на времето на ејекција (ET). Систолната и дијастолната дисфункција доведуваат до продолжување на IVRT. За негово пресметување потребно е да се измери со PW временскиот интервал помеѓу отворање и затворање на атрио-вентрикуларните залистоци, како и ејекционото време од кривата на проток низ аортната валвула исто така со PW. Нормална вредност за левата комора е  $0,39 \pm 0,05$ .

Денес, со зголемувањето на интересот за левовентрикуларната механика, се повеќе се става акцент на користењето на strain (деформација на миокардот) во ехокардиографијата. Постои лонгитудинална, циркуферентна и радијална деформација на миокардот (strain). Деформацијата на миокардот се преферира да се одреди со дводимензионален Speckle tracking ехокардиографскиот модалитет, кој црпи информации од сивата скала на дводимензионалната ехокардиографија и е независна од аголот, што не е случај кај Ткивниот Доплер. Дводимензионалната Speckle tracking ехокардиографија е квантитативна техника која дава информација за регионалната деформација на миокардот, односно функцијата на одделни сегменти од ѕидот на миокардот. Се смета за супериорен предиктор во однос на EF при проценка на глобалната левовентрикуларна систолна дисфункција. Со нивно користење може да се процени постоење на супклиничка левовентрикуларна дисфункција. Затоа денес се повеќе се користи како параметар за рана детекција на левовентрикуларна дисфункција. Со неа се детектираат суптилни абнормалности кај пациенти со нормална EF, како што се очекува кај пациенти со СкХ. Нормалните вредности за глобалниот лонгитудинален strain се движат од -15,9 до -22,1%, но според една голема студија на здрави лица за нормални вредности се сметаат вредности над -17,4%.<sup>97</sup> Глобалната деформација ја рефлектира големината на миокардното движење.



## 1.6 ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

### 1.6.1. Промени во левовентрикуларната систолна и дијастолна функција кај супклинички хипотироидизам

Познато е дека кардиоваскуларните заболувања се на прво место во светот според морбидитетот и морталитетот.

Неколку претходни студии демонстрираат блага систолна и дијастолна дисфункција кај пациенти со СкХ и нивна реверзибилност после тироидна супституциона терапија.<sup>20,78-82,98,99</sup> Но, не сите студии кои ја истражувале оваа проблематика ги потврдуваат овие наоди.<sup>100-103</sup>

За да прикажат асоцијација помеѓу СкХ и кардијалните параметри, неколку студии споредувале пациенти со СкХ и еутироидни пациенти. Во двојно слепа плацебо-контролирана студија на Monzani и сор.<sup>79</sup> параметрите кои ја прикажуваат морфологијата на левата комора се покажале значајно повисоки кај пациентите со СкХ.<sup>79</sup> Спротивно, Biondi и сор.<sup>78</sup> не прикажале абнормалности во морфологијата на левата комора. Со помош на Doppler, Biondi и сор.<sup>78</sup>, како и Monzani и сор.<sup>79</sup> покажале абнормалности во миокардната релаксација, односно значајно продолжување на IVRT. Дополнително во студијата на Biondi и сор.<sup>78</sup> постоела и значајна редукција на E/A количникот, пред се како резултат на зголемување на A бранот, што не е утврдено во студијата на Monzani и сор.<sup>79</sup> Промените во дијастолната функција биле реверзибилни после тироидната супституциона терапија.<sup>78,79</sup> Во case-control студијата на Yazici и сор.<sup>104</sup> исто така е забележано статистички значајно продолжување на IVRT, A бранот, соодветно намалување на E/A количникот и зголемување на MPI. Набројаните параметри се нормализирале после тироидната супституциона терапија.<sup>105</sup> Vitale и сор.<sup>80</sup> покажале статистички значајна корелација на IVRT со TSH (позитивна) и fT4 (негативна). Што се однесува до систолната функција, Biondi и сор.<sup>78</sup> документирале подобрување на параметрите за систолна функција кај пациенти со СкХ во однос на вредностите пред третманот, иако претходно не постоеле значајни разлики при споредба со контролната група. Системскиот васкуларен отпор значајно се намалил по тироидната супституциона терапија, што го потврдува директниот вазодилататорен ефект на тироидните хормони. Терапијата не довела до

значајни промени во морфологијата на левата комора.<sup>78</sup> Пис и сор.<sup>105</sup> покажале нарушување во левовентрикуларната дијастолна и глобална функција, како и намалена левовентрикуларната систолна функција кај пациенти со СкХ, наспроти контролна група. Терапијата со L-тироксин довела до сигнификантно подобрување во срцевата морфологија, функција и механика. Така, EF била пониска, дебелината на IVS и PW била поголема, трансмитралниот количник E/A и количникот e'/a' биле намалени, DT и IVRT подолги и E/e' зголемен, кај пациентите со СкХ, со значајно подобрување по терапијата. Исто така постоела корелација помеѓу TSH и параметрите кои ја проценуваат левовентрикуларната систолна и дијастолна функција.<sup>105</sup>

Нова објавена мета-анализа која вклучила 675 пациенти со СкХ, помлади од 60 години, заклучила дека левовентрикуларната дијастолна дисфункција е значајно почеста кај пациентите со СкХ, во однос на здрави, соодветни по возраст и пол лица.<sup>106</sup>

Влијанието на СкХ врз систолната функција е поконтраверзно. Ripoli и сор.<sup>107</sup> користејќи магнетна резонанца за процена на левовентрикуларната функција, покажале разлика во EF од 4%, помеѓу пациенти со СкХ и контролна група. Но, поради малиот примерок оваа разлика не се покажала статистички значајна. За разлика од студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> каде разлика од 2% се покажала статистички значајна.

Мало зголемување на срцевата фреквенција, без промени во ударниот волумен, води до зголемување на минутниот волумен после тироидна супституциона терапија. Така Faber и сор.<sup>108</sup> пресметале 6% намалување на средниот артериски крвен притисок, 14% зголемување на минутниот волумен и 13-20% намалување на системскиот васкуларен отпор после тироидна супституциона терапија кај СкХ.

Не постоеле разлики во лево вентрикуларните димензии и волумени, FS, минутен волумен, IVCT, ET и EF помеѓу пациенти со СкХ и контролна група во студијата на Yazici et al.<sup>104</sup> Не постоеле значајни промени во овие параметри ниту после тироидна супституциона терапија. Но сепак MPI прикажал подобрување на срцевата функција кај СкХ после терапијата. Во студијата на Meena и сор.<sup>109</sup> не постоела значајна разлика во левовентрикуларната систолна функција.

Овие конфликтни резултати можат да се објаснат со разликите во селекција на пациентите (возраст, вклучување на пациенти со претходен хипертироидизам или нестабилен СкХ, различните дијагностички критериуми), различните лабораториски критериуми, како и малиот број на анализирани пациенти. При испитување на лево вентрикуларната дијастолна функција со стандардна ехокардиографија присутно е влијанието на срцевата фреквенција, пред оптеретувањето, лево атријален притисок и аортен притисок. Но TDI параметрите не се поврзани со овие хемодинамски параметри. TDI е нов и моќен метод за евалуација на регионалната и глобалната систолна и дијастолна вентрикуларна функција.

Vitale и сор.<sup>80</sup> ја истакнуваат корисноста на TDI во откривање на срцеви функционални абнормалности кај СкХ во однос на стандардната ехокардиографија. Во оваа студија, стандардните Доплер ехокардиографски мерења не покажале значајна разлика во дијастолните ехокардиографски параметри помеѓу СкХ и контролна група. Но, TDI покажал благи, но статистички значајни промени во количникот  $e'/a'$  на задниот куспис на митралната валвула кај СкХ, со што се заклучува дека количникот  $e'/a'$  е релевантен параметар за откривање на дијастолна дисфункција на левата комора во мирување. При тоа септалниот количник  $e'/a'$  се смета дека корелира подобро со лево-вентрикуларен крајно дијастолен притисок во однос на латералниот количник.<sup>110</sup>

Анализата од ткивниот Доплер покажала нарушена левовентрикуларна систолна функција кај СкХ.<sup>103,111,112</sup> Дополнително, глобалната левовентрикуларна функција проценета со МРІ е исто така нарушена кај СкХ и бележи значително подобрување после терапија со L-тироксин.<sup>79</sup>

Неколку претходни студии<sup>98,53,54</sup> прикажуваат редуција во брзината на митралниот анулус кај СкХ и нејзино нормализирање после тироидна супституциона терапија. Karabag и сор.<sup>113</sup> со анализа на резултатите од Доплер на митралниот проток покажале 54% застапеност на дијастолна дисфункција, од која повеќето имале стадиум 1 и само неколку стадиум 2 на дијастолна дисфункција.

Мал е бројот на студии кои користејќи TDI ја споредуваат левовентрикуларната функција кај СкХ и здрава контролна група. Речиси и да

не постојат студии кои го анализираат спектрограмот на проток низ пулмоналните вени кај пациенти со ScH и здрави лица.

Не постојат податоци кои ја поткрепуваат асоцијацијата помеѓу нарушување во срцевата функција и серумските нивоа на TSH под 10 mU/L. Повеќето студии не вршат категоризација според висината на TSH, затоа литературните податоци се инсуфициентни за оваа група на пациенти. Дури и супклинички нарушувања во лево вентрикуларната функција можат да имаат значајни клинички ефекти, бидејќи срцето е осетливо на мали континуирани промени во серумските концентрации на тироидните хормони, како што се супклиничките заболувања.<sup>70</sup>

Сите овие демонстрирања на кардиоваскуларна дисфункција, особено дијастолна дисфункција кај пациентите со СкХ фаворизираат ран третман. Иако потребата од третман на СкХ нашироко е дебатирана две децении, поради немање цврсти докази за бенефит од истата, сеуште за ова прашање нема одговор.<sup>79,51,114</sup> Сепак, скорешни студии потврдуваат кардиоваскуларен бенефит, со минимален ризик од тироидна супституциона терапија кај пациенти со СкХ.<sup>20,78-82</sup>

Лимитиран е бројот на студии кои користат лонгитудинален strain за проценка на левовентрикуларната механика кај СкХ. Tiryakioglu и сор.<sup>115</sup> користејќи strain прикажале дека пациенти со манифестен хипотироидизам имаат нарушена левовентрикуларна лонгитудинална функција. Во оваа студија, левовентрикуларната деформација на сите 16 сегменти од левата комора била нарушена кај хипотироидни пациенти во споредба со контролна група. Pis и сор.<sup>105</sup> прикажале нарушување во левовентрикуларната механика и нејзино подобрување после тироидна супституциона терапија. Sunbul и сор.<sup>116</sup> исто така прикажале намален левовентрикуларен лонгитудинален strain кај нетретирани пациенти со СкХ во споредба со третирани, но сепак разликата не била статистички значајна.

### 1.6.2. Промени во липопротеинскиот метаболизам и асоцираност со атеросклероза

Хипотироидизмот е ризик за кардиоваскуларни заболување не само како резултат на директните кардиоваскуларни ефекти, но и поради зголемениот ризик за атеросклероза. Така, хипотироидизмот е асоциран со коронарна артериска болест како резултат на метаболни и хемодинамски карактеристики т.е. хиперхолестеролемија и хипертензија.<sup>117,118</sup> Истите го зголемуваат ризикот од атерогенеза. Најчести последици на липопротеинскиот метаболизам се пораст на LDL-C и хипертриглицеридемија.

Претходни студии прикажуваат нарушување во липидниот статус кај СкХ. Некои од нив пронаоѓаат подобрување во липидниот статус после тироидната супституциона терапија, но не и други.<sup>28,119-121</sup>

Мета анализа<sup>7</sup> која опфаќа 13 студии прикажала намалување на вкупниот холестерол за 6-8% после тироидна супституциона терапија. Понова студија<sup>119</sup> покажала помала редукција, од само 5%. Но бројни се студиите кои го покажуваат спротивното.<sup>51,28</sup>

Промените во миокардната контрактилност и липопротеинскиот профил кај СкХ се сметаат за ризик фактори за коронарна срцева болест.<sup>6,69,78,120,122</sup>

Во Ротердам студијата<sup>118</sup> СкХ бил асоциран со атеросклероза независно од класичните ризик фактори (хиперхолестеролемија, хипертензија, пушење и дијабетес), што е во согласност со студија работена во Р.Македонија.<sup>13</sup> Во Ротердам студијата<sup>118</sup> со примерок од 1149 жени пронајдена е повисока преваленција на атеросклероза (при  $7 < \text{TSH} < 10 \text{ mU/L}$  Odds ratio 1,7, 95% CI 0,96-1,43, при  $10 < \text{TSH} < 20 \text{ mU/L}$  Odds ratio 1,89, 95% CI 1,28-2,80) и историја за миокарден инфаркт (odds ratio 1,42, 95% CI 1,03-1,95) кај жените со СкХ. Во Tromso студијата е прикажана позитивна корелација помеѓу серумскиот TSH и липидните параметри.<sup>118</sup> Австралиска студија пронашла зголемени серумски вредности на LDL-C кај СкХ.<sup>124</sup> Студија на Кинеска популација исто така пронашла дислипидемија кај СкХ.<sup>125</sup> Популациони студии кои вклучиле еутироидни волонтери укажуваат дека мало зголемување на серумскиот TSH, дури и кога вредноста на TSH е во референтни вредности према горната нормална вредност, може да е асоцирано со зголемени липидни параметри.<sup>126,127</sup> На подрачјето на Р.Македонија, TSH се покажал како независен предиктор за

просечно подебела каротидна интима медија, која пак е показател за супклиничка атеросклероза.<sup>12</sup>

Неколку рандомизирани плацебо-контролирани студии го евалуирале ефектот од L-тироксин на липидниот профил кај пациенти со СкХ. Некои не забележале редукција во вредностите на липидните параметри,<sup>6,36,53,54</sup> за разлика од други.<sup>50,123,128-130</sup> Две мета анализи го евалуирале ефектот од третманот со L-тироксин на липидниот профил кај пациенти со СкХ.<sup>28,39</sup> Првата го фаворизира третманот, но повеќето од селектираните студии не биле рандомизирани. Втората мета анализа која ги опфатила само плацебо-контролираните студии покажала минорен ефект на L-тироксинот и тоа само на вкупниот холестерол. И двете мета анализи<sup>28,39</sup> покажале бенефит од третманот кај пациентите со TSH над 10,0 mU/L.

Асоцијација помеѓу хипертензија и СкХ сèуште не е потврдена. Според едни студии<sup>131,132</sup> постои асоцијација со дијастолна хипертензија, а според други<sup>133,134</sup> не постои. Мета анализа објавена 2011 година покажала дека СкХ е асоциран со зголемен систолен и дијастолен притисок.<sup>135</sup> Понова студија во Кина прикажала дека СкХ, но и високо нормални вредности на TSH се независен ризик фактор за артериска хипертензија кај средовечни и постари жени.<sup>136</sup>

Luboshitzky и сор. во две свои студии<sup>131,132</sup> открива зголемување на просечната вредност на дијастолен крвен притисок кај 57 и 44 жени, соодветно, во споредба со крвниот притисок кај контролните еутироидни жени. Просечниот дијастолен крвен притисок бил повисок кај 24 лица со СкХ, во споредба со контролна, здрава група во едно истражување на подрачјето на Скопје.<sup>13</sup> Спротивно на ова, Yu Duan и сор.<sup>133</sup> и Walsh и сор.<sup>134</sup> одделно заклучиле дека СкХ не е асоциран со хипертензија споредувајќи 806 и 105 лица со СкХ, соодветно, со контролни групи.

Ferreira и сор.<sup>137</sup> правеле споредба на висината на крвниот притисок со 24 часовен мониторинг помеѓу нормотензивни лица со СкХ и нормотензивни здрави лица. Крвниот притисок не се разликувал помеѓу двете групи, но постоела позитивна корелација помеѓу просечните вредности на дијастолниот крвен притисок и TSH во групата со СкХ. Во друга пресечна студија<sup>138</sup> преваленцата на хипертензија била значајно поголема само кај жени со СкХ наспроти еутироидни жени соодветни по возраст, индекс на телесна маса (BMI)

и пушење на цигари. Истражување на подрачјето на Кина, кое опфаќало кинески адулти заклучило дека СКХ е независен предиктор за зголемен систолен притисок само кај женската популација.<sup>139</sup>

Мета анализа објавена во 2014 година која вклучува 20 студии, пронашла умерено зголемување на систолниот крвен притисок.<sup>140</sup>

Податоците за ефектот врз висината на крвниот притисок од третманот со L-тироксин се малкубројни, веројатно поради недоволното внимание што се посветува на оваа проблематика.<sup>133</sup> Nagasaki и сор.<sup>141</sup>, како Razvi и сор.<sup>128</sup> не утврдиле статистички значајна разлика во висината на систолниот и дијастолниот крвен притисок, кај вкупно 195 пациенти со СКХ, пред и после третман со L-тироксин.

Кога пациентите со СКХ се поставени на тироидна супституциона терапија повеќето од метаболните параметри се подобрувале или нормализирале.<sup>28,121</sup> Сепак потребата од третман на СКХ наидува на несогласувања.<sup>51</sup>

### 1.6.3. Бенефит од третман на супклинички хипотироидизам

Нема компаративни студии кои би ги оцениле придобивките од скрининг на СКХ наспроти состојба без скрининг.<sup>142</sup> Така и понатаму останува непознато дали скринингот на општата популација со тестирање на серумски TSH ќе резултира со подобар севкупен исход.

Претходен систематски преглед на литературата открива конфликтни резултати за поврзаноста на СКХ со фактори на ризик за коронарна болест. Поновите студии, особено повторената анализа на Whickham студијата,<sup>143</sup> укажуваат дека СКХ може да биде асоциран со зголемен кардиоваскуларен морбидитет во следните 20 години, но практичната корист од овој заклучок е нејасен. На пример, дали благо покачен TSH дава дополнителен ризик за коронарни настани во сегашната ера на широко распространет скрининг и третман на хиперлипидемија? Исто така, новите податоци не дозволуваат проценка на нивото на TSH кој може да го предвиди ризикот за појава на нови кардиоваскуларни настани.

Покрај тоа, се уште е непознато, дали лекувањето на СКХ, кога TSH е под 10,0mU/L е подобро од будното следење (watchful waiting) на овие пациенти.<sup>142</sup>

Со цел да се покаже ефектот од терапијата во литературата се пронаоѓаат повеќе студии кои анализираат различни параметри. Овие студии се од круцијална важност, зошто еден ден би можеле да помогнат во објаснувањето на сите ефекти на тироидните хормони во човечкиот организам и да ја објаснат користа од нив дури и при благи нарушувања на функцијата на тироидната жлезда. Засега бројот на квалитетни студии кои ја истражуваат оваа проблематика е мал. Заклучоците во однос на липидниот статус, артерискиот крвен притисок и левовентрикуларната систолна и дијастолна функција се контрадикторни.



## 2. МОТИВ

Потребата од третман кај СкХ при вредности на TSH над 10mU/L е веќе однапред позната.<sup>9,10</sup> Истата е оправдана поради докажаното влијание на СкХ, при вредности на TSH над 10mU/L, врз факторите на ризик за атеросклероза и левовентрикуларната систолна и дијастолна функција. Потврдена е и реверзибилност на промените после тироидна супституциона терапија. Но, дали СкХ при пониски вредности за TSH од 10mU/L го има истото влијание, сеуште е непознато. Од ова произлегува немањето на консензус околу вредноста на TSH од која треба да се започне со терапија. Малкубројни се студиите кои го анализираат ефектот на СкХ врз левовентрикуларната систолна и дијастолна функција при пониски вредности на TSH од 10mU/L. Постоечките студии<sup>24-26,46-50</sup> кои работеле на оваа проблематика прикажуваат контрадикторни резултати, опфаќаат мал број на пациенти, а често имаат и ограничувања во возраста на пациентите. Со оглед дека срцето е таргет орган за тироидните хормони, а TDI и GLS нови неинвазивни ехокардиографски модалитети на кои не влијаат хемодинамските промени, би можело прецизно да се евалуира левовентрикуларната систолна и дијастолна функција кај СкХ, пред и после тироидна супституциона терапија. Доколку се потврди систолна и/или дијастолна дисфункција на левата комора и особено нејзина корекција после тироидната супституциона терапија, би било неопходно откривање на овие лица од општата популација и започнување со истата. Терапијата би ги превенирала ризиците кои ги носи СкХ, зошто супклинички нарушувања во лево вентрикуларната функција можат да имаат значајни клинички ефекти. Тогаш оваа проспективна студија ќе придонесе до поместување на границите за почеток со тироидна супституциона терапија кон пониски вредности на TSH.

### 3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

1. Да го испитаме влијанието на СкХ врз некои од ризик факторите за атерогенеза, систолна и дијастолна функција на левата комора.
2. Да утврдиме дали тироидната супституциона терапија влијае на систолната и дијастолната функција на левата комора, особено кај пациентите со  $TSH < 10,0 \text{ mU/L}$ .

## 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

### 4.1. Пациенти

Спроведовме проспективна студија во Ендокринолошката амбуланта на Клиниката за Ендокринологија, Дијабетес и Метаболички нарушувања во Скопје, во период од три години. Студијата се базираше на карактеристиките на опсервација на две групи пациенти: испитувана и контролна група. Испитуваната група ја сочинуваа 80 консекутивни пациенти кај кои по прв пат беше дијагностициран СкХ. Критериуми за дијагноза според лабораторијата во која се испитуваа хормоните беше: TSH > 4,2 mU/l со нормални вредности на слободен серумски тироксин (fT4) 10,3-24,45 pmol/l и слободен серумски тријодтиронин (fT3) 4,2-8,1 pmol/L. Контролната група ја сочинуваа 30 здрави, еутироидни лица, дефинирани како лица без струма и со нормални вредности на fT4, fT3 и TSH (0,2-4,2 mU/l).

#### 4.1.1. Ексклузивни критериуми

Во студијата не беа вклучени лица со претходна историја за тироидна болест, состојба после субакутен тироидитис, кардиоваскуларни заболувања, хипертензија, пушачи на цигари или доколку земале лекови кои влијаат на тироидниот метаболизам, липидниот метаболизам или срцевиот ритам. Исто така не беа вклучени лица со хипоталамо-хипофизно заболување, депресивна психоза, биполарни растројства, дијабетес, хроничен панкреатитис, хепатално, бубрежно заболување, овулаторна дисфункција, инфертилноост или бременост.

#### 4.1.2. Етички аспекти

На сите пациенти им беше понудено да потпишат информативна согласност за учество во студијата после внимателно објаснување на протоколот на испитувања. Студијата е во согласност со Хелсиншката декларација и одобрена од Етичкиот Комитет при Медицинскиот Факултет во Скопје.

## 4.2. Методи на испитување

При првата посета на пациентите од испитуваната и контролна група, се спроведоа следните методи на испитување:

- анамнеза и физикален преглед;
- тироидна ултрасонографија;
- 12-канална електрокардиографија
- лабораториски испитувања: TSH, fT4, fT3, anti-TPO антитела, anti-Tg антитела, вкупни липиди, триглицериди, вкупен холестерол, LDL- и HDL- холестерол;
- M-mode, 2D, Doppler, Pulse Wave Tissue Doppler Imaging (PW TDI) и 2D speckle tracking ехокардиографија;

Сите пациенти од испитуваната група со вредност на TSH $\geq$ 10,0mU/L беа поставени на тироидна супституциона терапија. Пациентите од испитуваната група со вредност на TSH $<$ 10,0mU/L, водејќи се според препораките на Британската Тироидна Асоцијација,<sup>7</sup> беа поставени на тироидна супституциона терапија доколку беше присутен еден од следните критериуми: најмалку три симптоми или знаци за хипотироидизам, позитивни anti-TPO антитела и позитивни anti-Tg антитела, позитивна фамилијарна анамнеза за тироидно заболување и зголемена тироидна жлезда (струма) на тироидна ултрасонографија. Почетната доза на L-тироксин беше 25 $\mu$ g. Пациентите со СкХ поставени на терапија беа повикувани на 6 недели за оцена на TSH, fT4 и fT3 до постигнување на еутиротична состојба. За еутиротична состојба се сметаше постигнување на целни вредности на TSH од 0,5 до 3,0mU/L, со евентуално титрирање на дозата на L-тироксин. По постигнување на еутиротична состојба пациентите беа повикувани на 10 недели за контрола на TSH, fT4 и fT3. После континуирана пет месечна еутироидна состојба физикалниот преглед, лабораториските анализи и ехокардиографијата се повторија.

Пациентите со СкХ при TSH $<$ 10,0mU/L кои не беа поставени на тироидна супституциона терапија беа повикувани за контрола на TSH, fT4 и fT3 на секои 3 месеци. Кај пациентите кај кои се јави прогресија во тежината на СкХ, односно ги задоволија критериумите за почеток со тироидна супституциона

терапија, сите претходно наведени испитувања беа спроведени и овие пациенти беа следени како и пациентите кои од моментот на дијагноза се поставени на терапија.

Кај контролната група сите испитувања беа направени само еднаш односно при првата посета.

Одделно беше анализирана контролната група со пациентите од испитуваната група со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  кои биле поставени на тироидна супституциона терапија. Исто така за да го елиминираме влијанието на менопаузата врз испитуваните параметри, одделно беа анализирани жените од контролната и испитуваната група кои не се во менопауза.

#### **4.2.1 Анамнеза и физикален преглед**

На пациентите им се земаше класична ендокринолошка анамнеза, вклучувајќи ги и навиките и стилот на живеење. Се палпираше тироидната жлезда со пристап од задната страна со врвовите на 2, 3 и 4-от прст додека пациентот голта.

Крвниот притисок го меревме после пет минутен одмор со desk-модел свингоманометар. Мерењето се изведуваше во седечка позиција, два пати на десната рака, во положба на супинација. Во случај на хипертензија ( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ) мерењето го повторувавме по 5 минути. Телесната тежина ја меревме на вага на долна облека без обувки, наутро на гладно, а висината на висинометар.

#### **4.2.2. Тироидна ултрасонографија**

Ултрасонографскиот преглед на тироидната жлезда го изведуваше ист искусен ендокринолог во ендокринолошката амбуланта на апарат CCA-220, Toshiba, Japan, со линеарна сонда од 7,5 MHz. Се оценуваше промената во структурата на жлездата, односно ехогеноста, како и волуменот на тироидната жлезда. Ехогеноста се проценуваше во компарација со ехогеноста на соседните мускули: m.sternohyoideus, m.sternothyroideus и m.sternocleidomastoideus, на лонгитудинален пресек на тироидните лобуси. Во споредба со мускулите, ехогеноста беше категоризирана во четири групи: значајно намалена, умерено

намалена, лесно намалена и нормална ехогеност. За значајно намалена ехогеност се сметаше ехогеноста на тироидната жлезда униформно помала од онаа на сврзното ткиво и помала од онаа на вратните мускули. За умерено намалена ехогеност се сметаше ехогеноста помала од онаа на сврзното ткиво и слична на онаа на вратните мускули. За намалена ехогеност се сметаше ехогеноста помала од онаа на сврзното ткиво, но поголема од онаа на вратните мускули. Волуменот го пресметувавме според методата на елипсоид. Формулата е  $V = a \times b \times c \times \pi/2$ , каде “a” е максимална ширина на лобусот, “b” максимална дебелина на лобусот, а “c” максимална должина на тироидниот лобус. Широчината и дебелината се мереа на трансверзален пресек, а должината на сагитален пресек низ тироидниот лобус со најголем обем.

#### 4.2.3. Електрокардиографија

Кај сите пациенти беше направена стандардна 12 канална електрокардиографија (ЕКГ) при првиот преглед, а кај пациентите на тироидна супституциона терапија уште еднаш после 5 месечна еутироидна состојба. ЕКГ записот со времетраење од 10s беше направен на апарат Marquette HELLIGE, со движење на хартијата од 25mm/s и стандардизирано на 0,1mV/mm.

#### 4.2.4. Лабораториски испитувања

Крв се земаше од кубиталната вена, стандардно, после 9.00 часот наутро, по 14 часовно гладување. TSH, fT4, fT3, anti-TPO и anti-Tg антителата се анализираа во Ендокринолошката лабораторија при Клиниката за Ендокринологија, Дијабетес и Метаболички нарушувања во Скопје. TSH, fT4 и fT3 се одредуваа со супер-сензитивен хемилуминисцентен имуноесеј (Immulite 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA). Функционалната сензитивност за TSH беше 0,004μIU/mL, за fT4, 0,3ng/dL и за fT3 0,4ng/dL. Anti-TPO и anti-Tg антителата се одредуваа со имунометриска анализа (ECLIA-Roche Elecsys 2010, Hitachi, Швајцарија) и истите ги сметавме за позитивни доколку беа над 34 IU/mL и над 113 IU/L, соодветно.

Примероците од крв за липиден статус се анализираа на апарат Cobas integra 700, (Roche, Базел, Швајцарија) со оригинални китови на Институтот за

Клиничка биохемија во Скопје. Вкупниот холестерол и триглицеридите се одредуваа со ензимски колориметриски метод (CHOD-POD-PAP и GPO метод, Cobasintegra 700 Roche, Базел, Швајцарија). Вкупните липиди се одредуваа спектрофотометриски, по метод на Zoliner и Kirsh. HDL-C се одредуваше со полианјонски преципитирачки метод, а LDL-C се пресметуваше по Friedewald формула. Кога вредноста на триглицеридите беше над 3,92 mmol/l, LDL-C се одредуваше фракциониран користејќи ултрацентрифугирање.

#### 4.2.5. Ехокардиографски мерења

Сите пациенти беа прегледани во лежечка, лева декубитална позиција со поставена лева рака под главата, а горниот дел од телото подигнат за околу 30° во однос на долниот дел од телото. Беа користени следните ехокардиографски модалитети: еднодимензионална ехокардиографија (M-mode), дводимензионална ехокардиографија (2D), Колор Doppler ехокардиографија, Пулсна Доплер ехокардиографија (Wave Tissue Doppler Imaging - PW TDI), Ткивен Доплер (TDI) и дводимензионална така наречена 2D speckle tracking ехокардиографија.

Ехокардиографскиот преглед беше направен на Универзитетската клиника за кардиологија, од еден ист искусен ехокардиографист, кој не го знаеше тироидниот статус на пациентите. Пациентите беа снимани на апаратот Vivid 7 од фирмата General electronics, користејќи мултифреквентна сонда. Сите пациенти беа снимени и беше направена off – line анализа на податоците на надворешна Echo-pack работна станица.

Конвенционалните парастернална долга и кратка оска, апикален 4-шуплински и апикален 2-шуплински прозор беа користени, според препораките на American Society of Echocardiography (ASE).<sup>71</sup>

Со пресек во парастернална долга оска, во M-mode ехокардиографија, користејќи “leading edge” техника и според препораките на ASE се одредуваа следните параметри:

1. лево вентрикуларен крајно-дијастолен дијаметар (LVEDd) (mm)
2. дебелина на интервентрикуларен септум (IVS) во дијастола (mm)
3. дебелина на заден ѕид на лева комора (PW) во дијастола (mm)

4. лево атријален дијаметар (LA) во дијастола (mm)

6. фракционирано скратување (FS) (%)

Според модифицирана Simpson формула во апикален 2 и 4 шуплински прозорец се одредуваа:

1. лево вентрикуларен крајно-дијастолен волумен (LVED vol) (ml)

2. лево вентрикуларен крајно-систолен волумен (LVES vol) (ml)

3. ара на лева преткомора (LA area) (cm<sup>3</sup>) и лев атријален волумен (LA vol) одреден по модифицираното Симпсоново правило на дискови во два пресека, корегирани за телесната површина (LAVI) (ml/m<sup>2</sup>). Телесната површина (BSA) беше пресметна според формулата на Mosteller:

$$\frac{\text{висина (cm)} \times \text{тежина (kg)}}{3600}$$

4. ејекциона фракција одредена по модифицираниот Симпсоново правило на дискови во два пресека (EF) (%)

Преку брзинската крива на трансмитралниот проток, користејќи пулсен Doppler од апикален 4-шуплински прозор со позиционирање на врвот од митралните валвули се проценуваа следните параметри:

1. брзина на ран дијастолен трансмитрален проток (E) (m/sec)

2. брзина на доцен дијастолен трансмитрален проток (A) (m/sec)

3. E/A количник

4. време на децелерација – фаза на бавно полнење на LV - времето од врвот на E бран до изоелектричната линија (DT) (msec)

5. времетраење на A бранот (A dur) (msec)

Протокот низ пулмоналните вени (PV) се одредуваше во истиот прозорец со позиционирање на десната супериорна пулмонална вена проксимално од левата преткомора водена од color flow Doppler.



1. систолна брзина низ пулмоналните вени (PV s)
2. дијастолна брзина низ пулмоналните вени (PV d)
3. количник s/d
4. врвна брзина на ретроградниот пулмонален венски проток во тек на атријалната контракција, atrial reversal (Ar) (cm/s)
5. времетраење на Ar (Ar dur) (msec)

Користејќи го ткивниот Доплер кој беше кодиран со колор, во апикален 4-шуплински прозор, со поставување на примерочниот волумен на 1cm апикално од митралниот анулус долж интервентрикуларниот септум и латералниот ѕид на левата комора се мереше брзината на миокардниот проток. Минималната ангулација помеѓу ултразвучниот бран и рамнината на срцевото движење се внимаваше да биде што помала, но не поголема од 30 степени. Со средна вредност од 3 консекутивни срцеви циклуси беа одредени следните параметри:

1. раната дијастолна ануларна брзина на миокардот мерена септално (e' sep.) (cm/s)
2. раната дијастолна ануларна брзина на миокардот мерена латерално (e' lat.) (cm/s)
3. изведена средна ануларна брзина (e' average) (cm/s)
4. изведен количник од максималната рана брзина на ниво на митралниот втек на пулсен доплер (E) во однос на раната дијастолна брзина добиена од ткивен доплер:  $E / e' \text{ lat.}, E / e' \text{ sep.}, E / e' \text{ average}$  ( e' average добиено од средна вредност на e' lat. и e' sep.)
5. доцна дијастолна миокардна брзина од атријска контракција (a') (cm/s)
6. големина на S бранот (cm/s)
7. траење на изоволуметриско контракционо време (IVCT) (msec)
8. траење на изоволуметриско релаксационо време (IVRT) (msec)
9. изведен индекс на миокардна перформанса (MPI) кој ќе се пресметува  $MPI = (IVCT + IVRT) / ET$ <sup>93, 144</sup>

Сите параметри беа одредени како средна вредност од мерење во 3 срцеви циклуси.

Параметрите: LVED vol, EF, FS и MPI ја прикажуваат левовентрикуларната систолна функција. Параметрите: LAVI, E, A, E/A, DT, IVRT, IVCT, MPI, e'sep., e'lat., E/e' lat., E /e' sep., E /e' средно, a', септален и латерален e'/a' количник, s, d, s/d и Ar ја прикажуваат левовентрикуларната дијастолна функција. Параметарот S/TDI ја прикажува глобалната и лонгитудинална систолна функција.

Со Дводимензионалната ехокардиографија се анализираа морфолошките промени и функцијата на залистоците и субвалвуларниот апарат (фиброза на митрален анулус, морфолошки промени на митралните залистоци, промени на аортни залистоци), се анализираше наодот на перикардот. Валкулите се проценуваа функционално со Колор Доплер и континуиран Доплер во однос на квантифицирање на митрална регургитација, митрална стеноза, аортна регургитација, аортна стеноза, трикуспидна регургитација и пропратните промени.

Дводимензионалниот speckle tracking е нова напредна техника која се базира на дводимензионалната сива скала, дозволувајќи мерење на сегментната деформација и глобалната деформација на левата комора, односно проценка на лонгитудиналната функција на левата комора. Speckle tracking модалитетот е интегриран во новите ехокардиографски системи за брза автоматска проценка на вентрикуларната функција (Automated Function Imaging, AFI). Во нашата студија за одредување на глобалната вентрикуларна функција се користеше AFI. За добивање на овој параметар користени се три апикални пресеци 2, 3 и 4 шуплински пресек и со обележување на ендокардот и автоматска проценка добиена е глобалната деформација односно, strain на левата комора (GLS).

### 4.3. Статистичка анализа

Сите податоци беа обработени со SPSS 20,0 за Windows програма. Податоците беа прикажани како просек  $\pm$  стандардна девијација и проценти. За анализа на квантитативните податоци помеѓу испитуваните групи се користеше t-тест за независни примероци. За анализа на квантитативните податоци кај испитуваната група пред и после тироидната супституциона терапија се користеше t-тест за зависни примероци. За анализа на квалитативните податоци

се користеше  $\chi^2$ -тестот. За одредување на меѓусебната зависност на испитуваните варијабли со TSH, fT4 и fT3 се користеше Спирмановата ранг корелација. Со помош на Општиот линеарен модел (GLM), униваријантна и мултиваријантна анализа, тестирана е нултата хипотеза, односно влијанието на независните (фактори) параметри (TSH, fT4, fT3, BMI, возраст и менопауза) врз средните вредности на различните групирања на зависните ехокардиографските параметри. При анализа на варијансата го избравме моделот за главните ефекти, кој го дава влијанието на селектираните независни параметри врз зависните параметри. Во GLM, како тип за сумата на квадрати го одбравме Моделот 3, кој се користи за изедначени и неизедначени модели на ANOVA. Значајноста на влијанието на TSH, fT4, fT3, BMI, возраст и менопауза врз ехокардиографските параметри беше оценувана со ниво на значајност  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ .

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. Основни карактеристики на испитуваните групи

Во студијата беа обработени 110 пациенти со следната структура: возраст  $40,8 \pm 12,9$  години и според пол, 7 мажи и 103 жени. Од нив 30 пациенти ја сочинуваа контролната група, а кај 80 пациенти за прв пат беше дијагностициран СкХ. Од 80-те пациенти со СкХ, само 66 ги задоволија критериумите за започнување со тироидна супституциона терапија. Помеѓу трите групи контролна, пациенти со СкХ кои не беа поставени на тироидна супституциона терапија и пациенти со СкХ кои беа поставени на тироидна супституциона терапија (испитувана група) не постоеше статистички значајна разлика во возраст, пол, индекс на телесна маса и број на жени во менопауза (Табела 5.1, НС во сите случаи).

### 5.2. Резултати од ендокринолошките параметри

Процентуалната застапеност на симптомите за хипотироидизам на кои се пожалија пациентите при првиот преглед во испитуваната група беше статистички значајно повисок од истиот кај контролната група (Табела 5.1, Графикон 5.1).

Слободниот тироксин и тријодтиронин беа статистички значајно пониски во испитуваната група во однос на останатите две групи. Преваленцијата на присутни anti-TPO и antiTg антитела беше статистички значајно повисока во испитуваната група наспроти контролната група (Табела 5.1, Графикон 5.2).

Од ултрасонографските параметри, волуменот на тироидната жлезда беше статистички значајно поголем кај пациентите со СкХ, наспроти контролната група (графикон 5.3). Исто така испитуваната група имаше статистички значајно повисока преваленција на хипоехогеност и струма на ултразвук, во споредба со контролната група (Табела 5.1).

Пациентите со СкХ кои не беа поставени на тироидна супституциона терапија имаа статистички значајно повисока преваленција на тироидни антитела, поголем волумен и поголема застапеност на хипоехогеност на

тироидната жлезда на ултразвук во споредба со контролната група. Процентуалната застапеност на симптомите за хипотироидизам беше поголема, но сепак без статистичка значајност (Табела 5.1, Графикон 5.1).

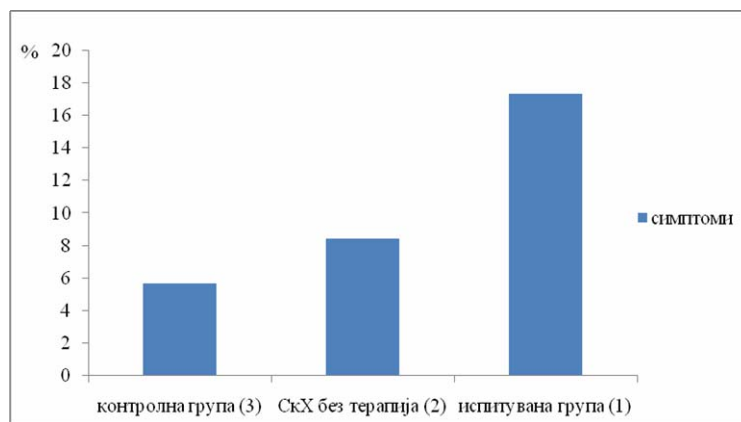
**Табела 5.1.** Општи и хормонални карактеристики на испитуваните групи

	контролна група (3)	СкХ без терапија (2)	испитувана група (1)	статистичка значајност
	n= 30	n=14	n= 66	
пол (м : ж)	3 : 27 (10%)	1:14 (7,1%)	3 : 63 (4,7%)	НС
возраст (години)	39,3 ± 11,7	31,4±9,6	43,1 ± 13,2	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 ± 3,0	24,0±5,5	26,4 ± 4,8	НС
менопауза	3 (10%)	1 (7,1%)	10 (15,1%)	НС
<b>симптоми</b>	<b>5,7%</b>	<b>8,4%</b>	<b>17,3%</b>	<b>p&lt;0,05 (1:3)*</b>
<b>TSH mU/L</b>	<b>1,7 ± 1,05</b>	<b>6,4±2,3</b>	<b>8,3 ± 2,7</b>	<b>p &lt;0,001(1:2, 1:3, 2:3)</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>15,4 ± 2,2</b>	<b>14,9±3,3</b>	<b>12,2 ± 1,7</b>	<b>p&lt; 0,001 (1:2, 1:3)</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>5,2±2,1</b>	<b>4,5±0,3</b>	<b>4,5±1,0</b>	<b>p&lt;0,05 (1:3, 2:3)</b>
<b>anti-TPO</b>	<b>3/30 (10%)</b>	<b>6/14 (42,8%)</b>	<b>47/66 (71,2%)</b>	<b>p &lt; 0,01* (1:3, 2:3)</b>
<b>antiTg</b>	<b>6/30 (20%)</b>	<b>7/14 (50%)</b>	<b>33/50 (66%)</b>	<b>p&lt;0,05* (1:3, 2:3)</b>
<b>хипоехогенот</b>	<b>2/30 (6,6%)</b>	<b>7/14 (50%)</b>	<b>57/62 (91,9%)</b>	<b>p &lt; 0,001* (1:2, 1:3, 2:3)</b>
<b>струма</b>	<b>0</b>	<b>3/14 (21%)</b>	<b>17/62 (27,4%)</b>	<b>p &lt; 0,001* (1:3, 2:3)</b>
<b>тироиден волумен (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>7,9±2,8</b>	<b>10,8±4,3</b>	<b>11,6±4,9</b>	<b>p&lt;0,001 (1:3, 2:3)</b>
<b>систолен КП (mmHg)</b>	<b>107,3±28,4</b>	<b>112,5±8,6</b>	<b>122,9±16,4</b>	<b>p&lt;0,05 (1:3, 2:3)</b>
дијастолен КП (mmHG)	77±13,4	74±8,4	79,1±10	НС
<b>артериски пулс (/min)</b>	<b>76,4±9,1</b>	<b>74,2±14,9</b>	<b>72,9±9,7</b>	<b>p&lt;0,05 (1:3)</b>
вк. липиди (mmol/L)	8,0±1,5	8,6±1,3	8,8±1,5	НС
триглицериди (mmol/L)	1,43±1,6	1,53±1,1	1,49±1,0	НС
<b>вк. холестерол (mmol/L)</b>	<b>4,8±1,1</b>	<b>5,2±1,1</b>	<b>5,6±0,9</b>	<b>p&lt;0,05 (1:3)</b>
HDL-C (mmol/L)	1,73±0,9	1,47±0,1	1,54±0,5	НС
<b>LDL-C (mmol/L)</b>	<b>2,9±0,8</b>	<b>3,6±0,7</b>	<b>3,4±1,0</b>	<b>p&lt;0,05 (1:3, 2:3)</b>
<b>вк.хол/HDL-C</b>	<b>3,3±1,0</b>	<b>3,7±0,8</b>	<b>3,9±1,3</b>	<b>p&lt;0,05 (1:3)</b>
<b>LDL-C/HDL-C</b>	<b>2,2±0,8</b>	<b>2,5±0,5</b>	<b>2,5±1,1</b>	<b>p&lt;0,05 (1:3, 2:3)</b>

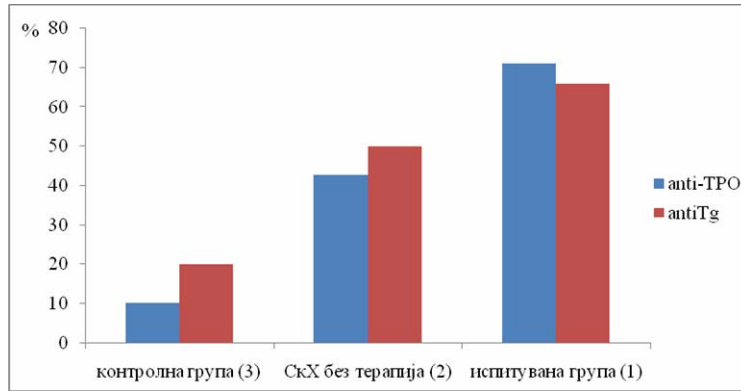
Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Систолниот крвен притисок беше статистички значајно повисок кај пациентите со СкХ, наспроти контролната група (Графикон 5.4). Дијастолниот крвен притисок не се разликуваше помеѓу испитуваните групи. Артерискиот пулс беше статистички значајно понизок кај испитуваната група во однос на контролната група (Табела 5.1).

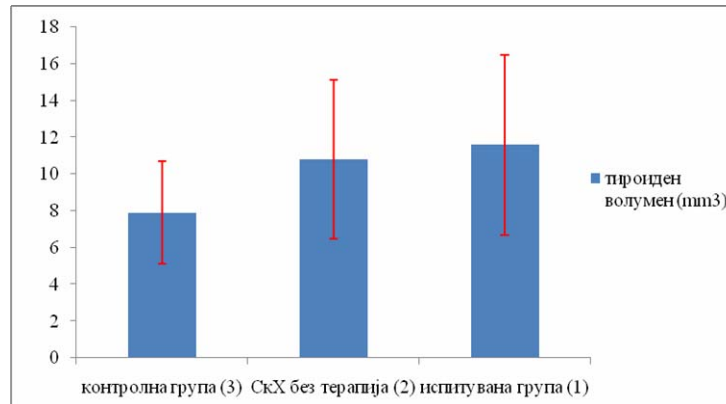
Од липидните параметри, испитуваната група имаше статистички значајно повисоки просечни вредности на вкупен холестерол и LDL-C. Иако просечните вредности на вкупните липиди и триглицериди беа повисоки, а на HDL-C пониска кај испитуваната група во однос на контролната група, сепак разликата остана статистички незначајна. Атерогените количници вкупен холестерол/HDL-C и LDL-C/HDL-C беа статистички значајно повисоки кај испитуваната група во однос на контролната група (Табела 5.1, Графикон 5.5).



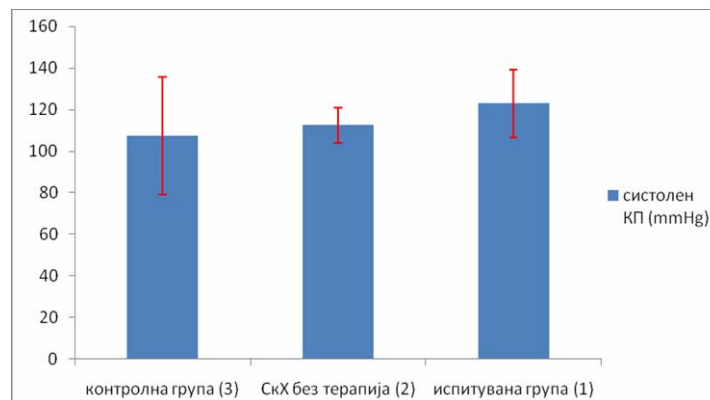
**Графикон 5.1.** Процентуална застапеност на симптомите и знаци за хипотироидизам кај трите анализирани групи



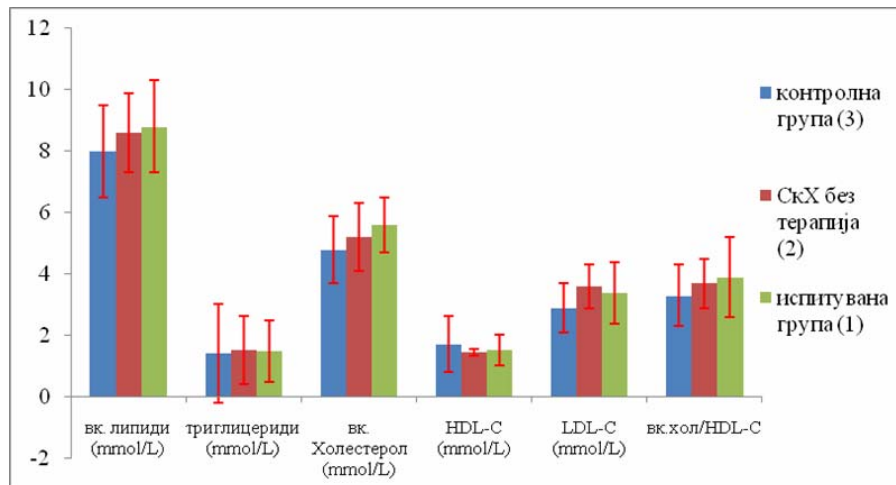
**Графикон 5.2.** Процентуална застапеност на тироидните антитела кај трите испитувани групи



**Графикон 5.3.** Просечен тироиден волумен кај трите испитувани групи



**Графикон 5.4.** Графички приказ на просечната висина на систолниот крвен притисок кај трите испитувани групи



Графикон 5.5. Графички приказ на просечните вредности на липидните параметри кај трите испитувани групи

Од 66-те пациенти со СкХ поставени на тироидна супституциона терапија, вкупно 9 не го завршија истражувањето. Шест од нив, не се јавија на завршниот контролен преглед, една пациентка беше исклучена поради забременување и уште 2 пациенти (еден маж и една жена) беа исклучени поради дополнително дијагностицирање на малигна болест во периодот на следење. Вкупно 57 пациенти со СкХ поставени на тироидна супституциона терапија го завршија истражувањето. Просечното време на следење на овие пациенти беше  $7,5 \pm 2,2$  месеци. Просечната вредност на TSH на првата контрола по започнување со тироидна супституциона терапија беше  $3,1 \pm 2,5$  mU/L, а на fT4  $14,7 \pm 3,2$  pmol/L. Просечната крајна доза на L-тироксин која ја примаа пациентите со СкХ беше  $60,8 \pm 19$  микрограми. Разликата помеѓу анализираниите параметри на Клиниката за ендокринологија пред и после тироидната супституциона терапија се преставени во табела 5.2.

После 5 месечна еутироидна состојба просечната вредност на TSH беше  $2,27 \pm 0,9$  mU/L. Просечните вредности на fT4 и fT3 покажаа статистички значајно зголемување. Индексот на телесна маса се намали, но без статистичка значајност. Процентуалната застапеност на симптомите за хипотироидизам после тироидна супституциона терапија статистички значајно се намали (Графикон 5.6). Преваленцијата на тироидни антитела се намали, но без статистичка значајност. Додека, просечната вредност на тироидните антитела статистички значајно се намали после терапијата (Табела 5.2, Графикон 5.7).



Преваленцијата на хипоехогенот на тироидната жлезда не се намали после тироидна супституциона терапија. Но, се намали степенот на изразеноста на хипоехогеноста. Така, статистички значајно се намали бројот на пациенти со значајно намалена хипоехогеност после терапијата. Бројот на пациенти со струма се намали после терапијата со L-тироксин, но без статистичка значајност. Но, сепак тироидниот волумен статистички значајно се намали после тироидната супституциона терапија (Табела 5.2, Графикон 5.8).

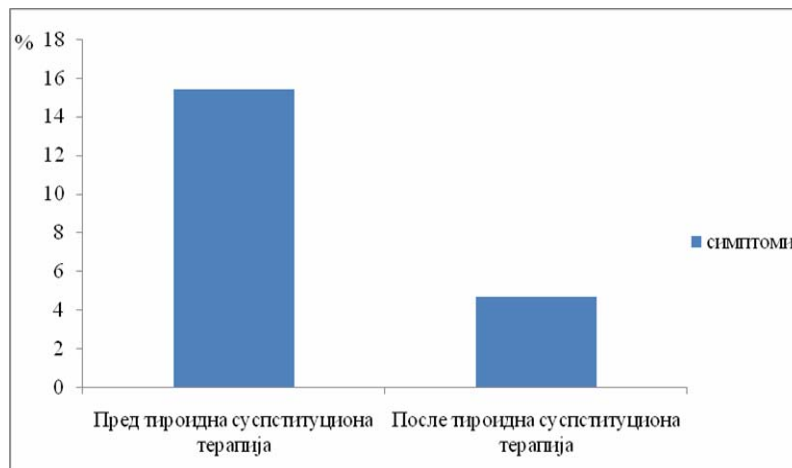
**Табела 5.2.** Разлика во општите, ендокринолошки и липидни параметри пред и после тироидна супституциона терапија кај испитуваната група

	Пред тироидна супституциона терапија	После тироидна супституциона терапија	статистичка значајност
	n=57		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 ± 4,2	25,8 ± 3,6	НС
<b>симптоми</b>	<b>15,4%</b>	<b>4,7%</b>	<b>p&lt;0,05*</b>
<b>TSH mU/L</b>	<b>8,2 ± 2,3</b>	<b>2,27 ± 0,9</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>12,1 ± 1,6</b>	<b>14,9 ± 1,7</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>4,5±1,0</b>	<b>5,2±0,8</b>	<b>p&lt;0,05</b>
anti-TPO	42/58 (72,4%) 328±221	38/57 (66,7%) 268±167	НС p<0,05
antiTg	32/46 (69,5%) 365±244	28/47 (59,6%) 308±176	НС p<0,05
<b>хипоехогенот</b>	51/56 (91,1%) <b>1- 21/56 (37,5%)</b> 2-12/56 (21,4%) 3-19/56 (33,9%)	47/52 (90,4%) <b>1-22/52 (42,3%)</b> 2-19/52 (36,5%) 3-6/52 (11,5%)	НС НС НС <b>p&lt;0,01</b>
струма	15/57 (26,3%)	9/52 (17,3%)	НС
<b>тироиден волумен (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>11,7±4,9</b>	<b>10,3±4,2</b>	<b>p&lt;0,001</b>
систолен КП (mmHg)	123,3±16,4	122,1±14,2	НС
дијастолен КП (mmHG)	80,0±9,3	79,2±8,4	НС
<b>артериски пулс (/min)</b>	<b>73,4±9,8</b>	<b>77,1±9,9</b>	<b>p&lt;0,05</b>
вк. липиди (mmol/L)	8,60±1,7	8,36±1,7	НС
триглицериди (mmol/L)	1,45±0,7	1,38±0,6	НС
<b>вк. холестерол (mmol/L)</b>	<b>5,57±0,9</b>	<b>5,28±1,1</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>HDL-C (mmol/L)</b>	<b>1,55±0,5</b>	<b>1,65±0,5</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>LDL-C (mmol/L)</b>	<b>3,45±1,0</b>	<b>3,20±1,1</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>вк.хол/HDL-C</b>	<b>3,94±1,4</b>	<b>3,49±1,2</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>LDL-C/HDL-C</b>	<b>2,47±1,2</b>	<b>2,15±0,9</b>	<b>p&lt;0,01</b>

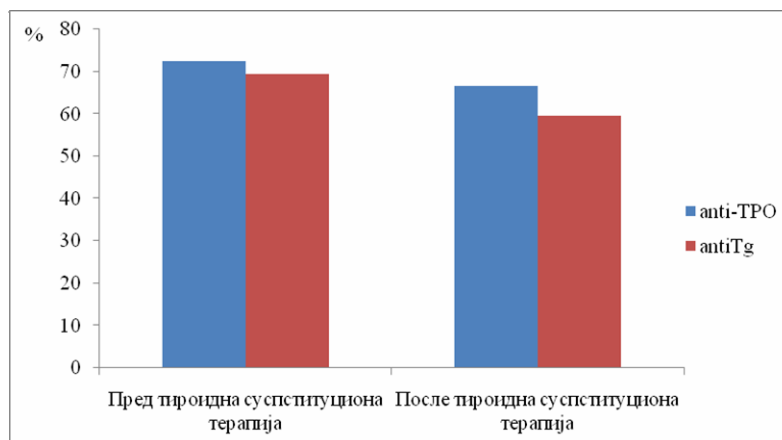
Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Систолниот и дијастолниот притисок не беа статистички значајно пониски после терапијата. Артерискиот пулс статистички значајно се зголеми после терапијата (Табела 5.2).

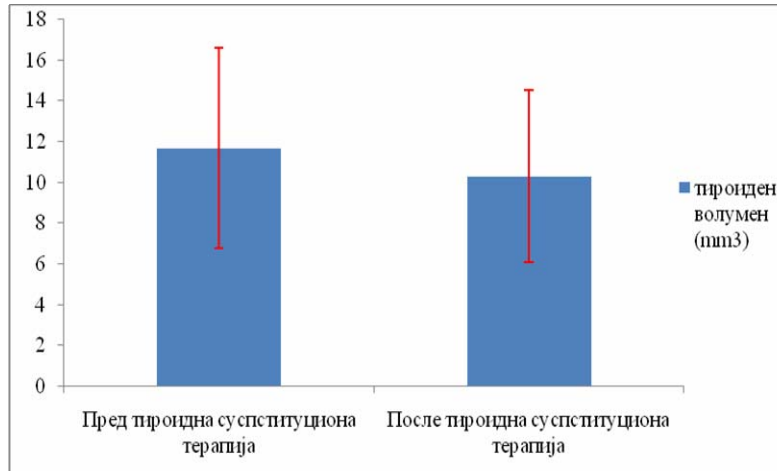
Вкупниот холестерол и LDL-C статистички значајно се намалија, а HDL-C статистички значајно се зголеми после тироидната супституциона терапија. Исто така, атерогените количници вкупен холестерол/HDL-C и LDL-C/HDL-C статистички значајно се намалија после терапијата (Табела 5.3, Графикон 5.9).



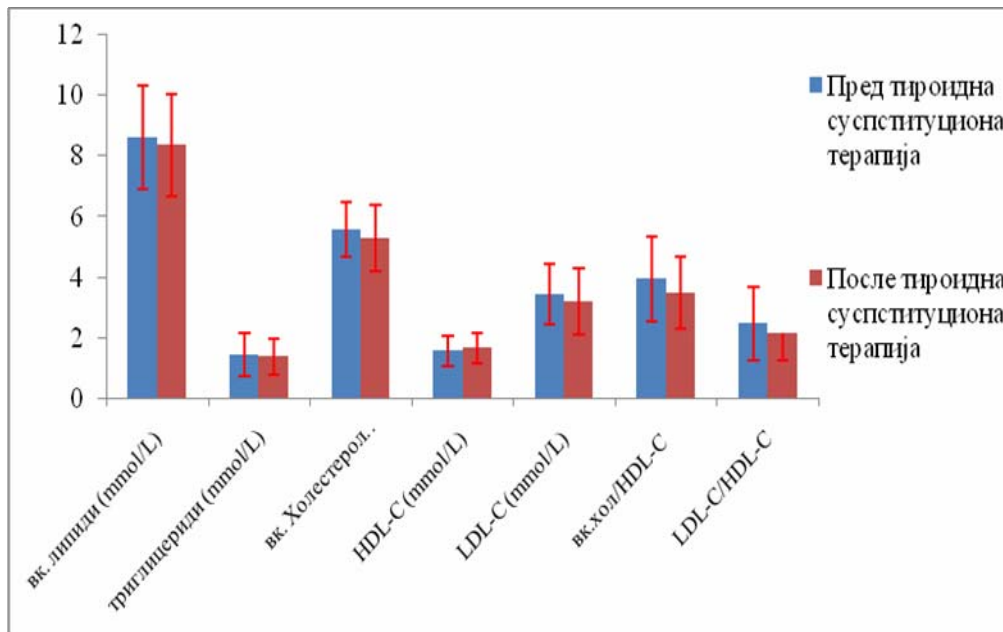
**Графикон 5.6.** Процентуална застапеност на симптомите и знаци на хипотироидизам кај СкХ пред и после тироидна супституциона терапија



**Графикон 5.7.** Процентуална застапеност на тироидните антитела кај СкХ пред и после тироидна супституциона терапија



Графикон 5.8. Тироиден волумен кај СкХ пред и после тироидна супституциона терапија



Графикон 5.9. Просечна вредност на липидните параметри кај СкХ пред и после тироидна супституциона терапија

Корелацијата помеѓу TSH, fT4, fT3 со општите параметри, липидниот статус и ендокринолошките параметри ги прикажа следниве статистички значајни резултати:

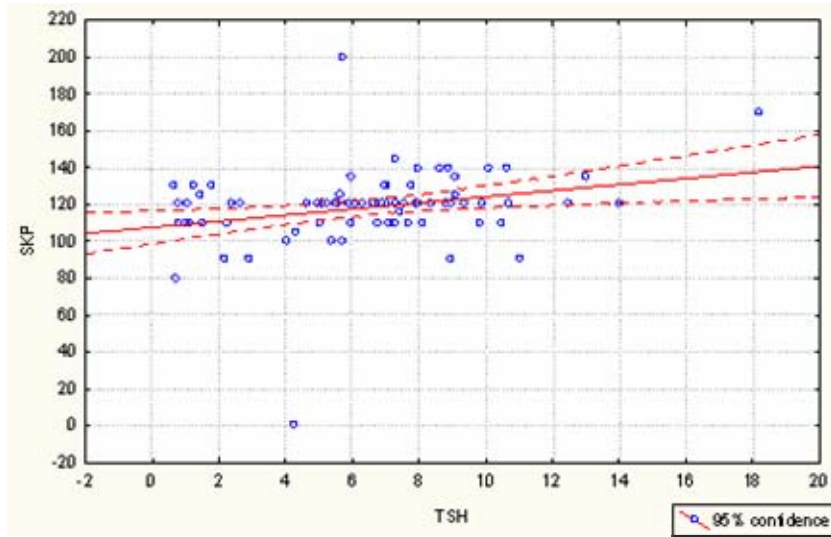
1. TSH позитивно корелираше со: индексот на телесна маса ( $r=0,238$ ,  $p<0,01$ ), систолниот крвен притисок ( $r=0,245$ ,  $p<0,01$ , графикон 5.10), триглицеридите ( $r=0,170$ ,  $p<0,05$ , графикон 5.11), вкупниот холестерол ( $r=0,147$ ,  $p<0,05$ , графикон 5.12), тироидниот волумен ( $r=0,277$ ,  $p<0,01$ , графикон 5.13), процентот на застапеност на симптоми ( $r=0,332$ ,  $p<0,01$ , графикон 5.14), анти-TPO антителата ( $r=0,334$ ,  $p<0,01$ ), хипоехогеноста на тироидната жлезда на ултразвук ( $r=0,552$ ,  $p<0,01$ ) и присуството на струма ( $r=0,173$ ,  $p<0,05$ ), а негативно со артерискиот пулс ( $r=-0,297$ ,  $p<0,01$ ).

Блиску до статистичка значајност беше и позитивната корелацијата на TSH со анти-Tg антителата ( $r=0,165$ ,  $p=0,09$ ).

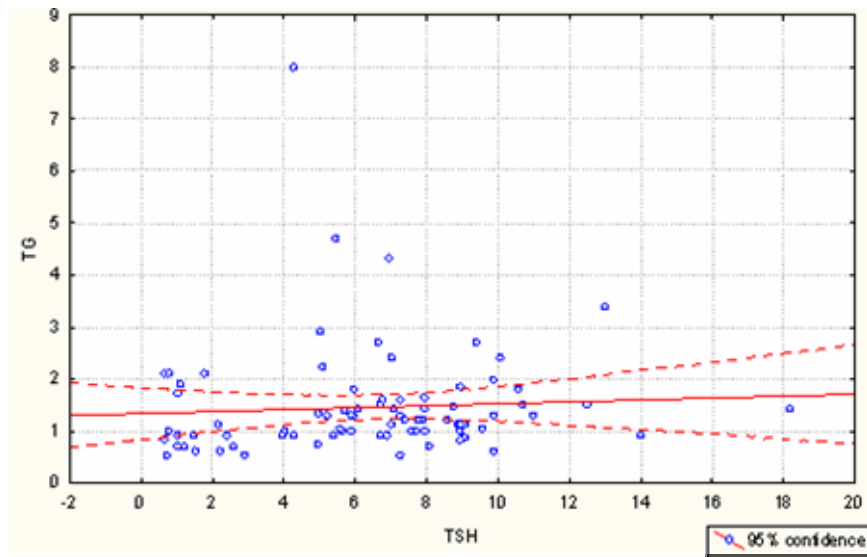
2. fT4 позитивно корелираше со: артерискиот пулс ( $r=0,183$ ,  $p<0,05$ ) и HDL-C ( $r=0,197$ ,  $p<0,05$ ), а негативно со систолниот крвен притисок ( $r=-0,188$ ,  $p<0,05$ , графикон 5.15), процент на застапеност на симптоми ( $r=-0,240$ ,  $p<0,05$ , графикон 5.16), анти-TPO антитела ( $r=-0,333$ ,  $p<0,01$ ), анти-Tg антитела ( $r=-0,233$ ,  $p<0,05$ ) и хипоехогеност ( $r=-0,440$ ,  $p<0,01$ ).

Блиску до статистичка значајност беше и негативната корелацијата на fT4 со LDL-C ( $r=-0,167$ ,  $p=0,07$ ).

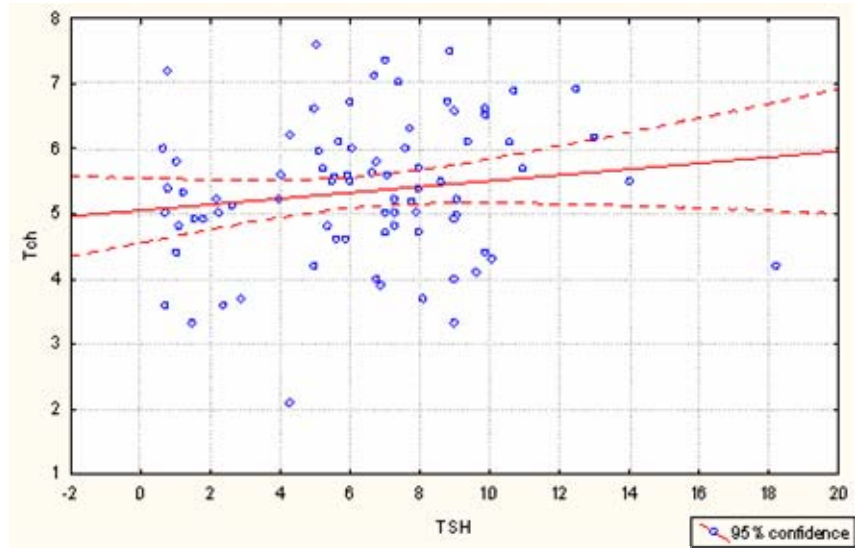
3. fT3 негативно корелираше со тироидната хипоехогеност ( $r=-0,248$ ,  $p<0,05$ ).



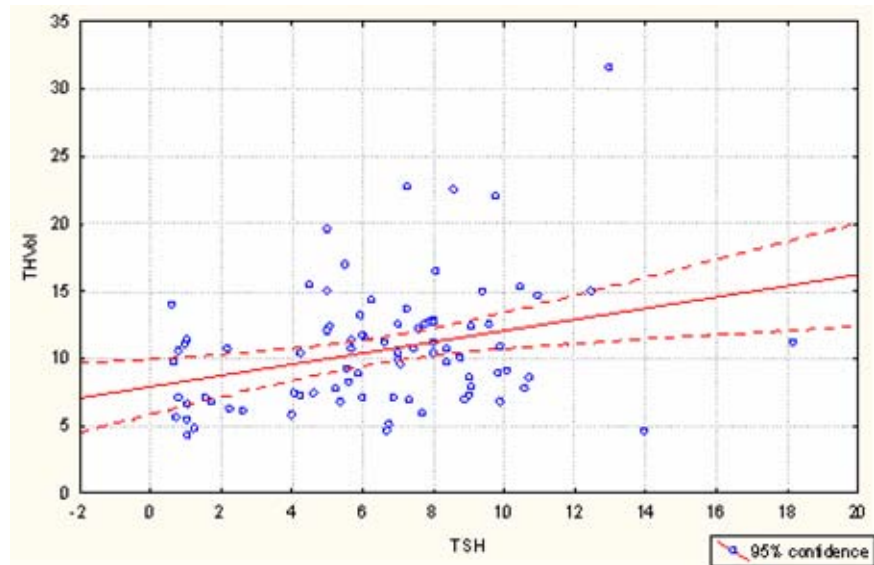
Графикон 5.10. Позитивна корелација помеѓу TSH и систолниот крвен притисок



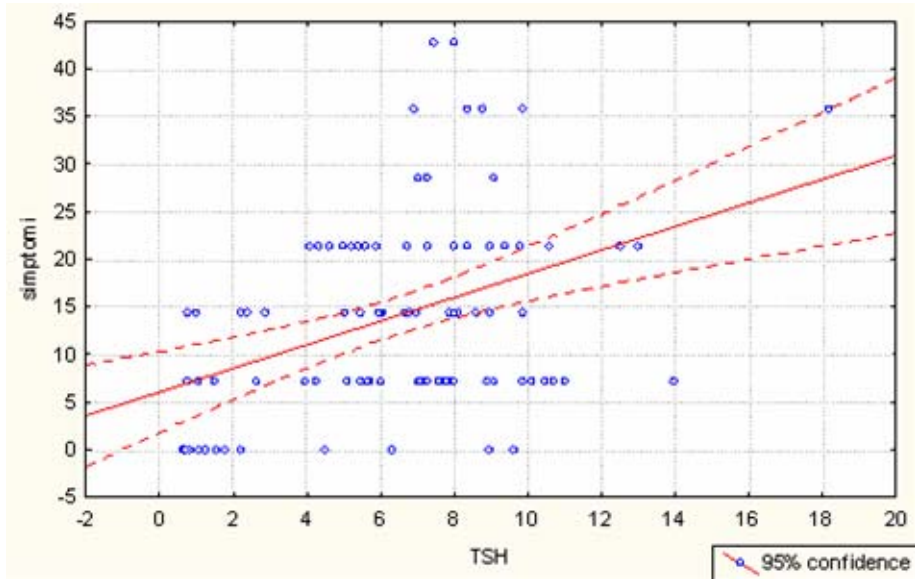
Графикон 5.11. Позитивна корелација помеѓу TSH и триглицеридите



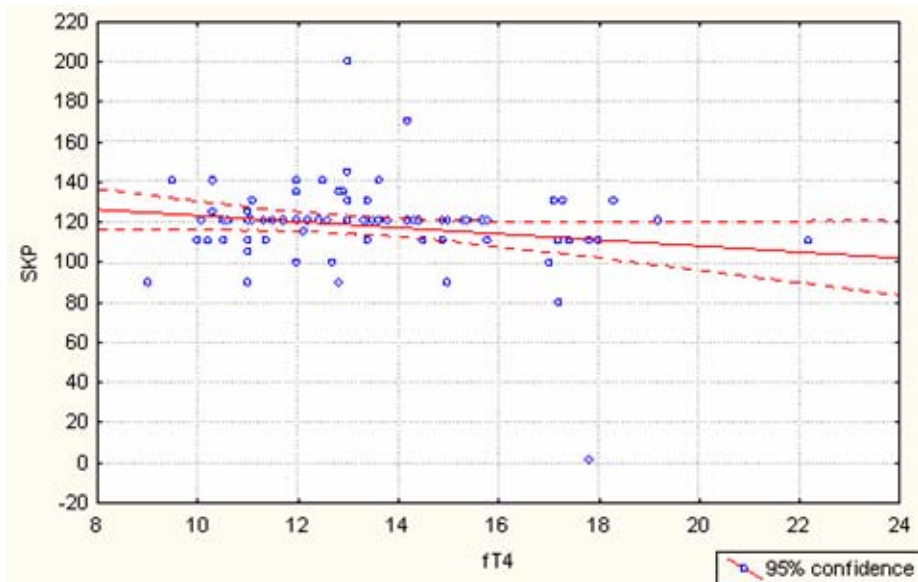
Графикон 5.12. Позитивна корелација помеѓу TSH и вкупниот холестерол



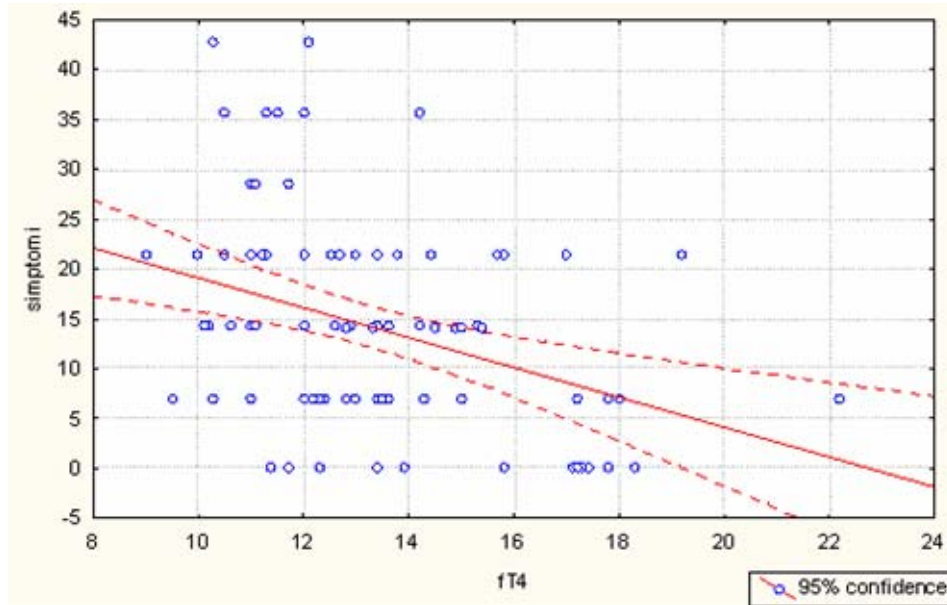
Графикон 5.13. Позитивна корелација помеѓу TSH и тироидниот волумен



Графикон 5.14. Позитивна корелација помеѓу TSH и процентот на застапени симптоми за хипотироидизам



Графикон 5.15. Негативна корелација помеѓу fT4 и систолниот крвен притисок



**Графикон 5.16.** Негативна корелација помеѓу fT4 и процентот на застапени симптоми за хипотироидизам

Посебно беа анализирани пациентите од испитуваната група со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  и  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$  (Табела 5.3). Вкупно 19 пациенти имаа вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ , а 38 вредност на  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$ , од кои само 5 имаа вредност на TSH над  $10 \text{ mU/L}$  (10,1; 10,5; 10,6; 10,7; 18,2  $\text{mU/L}$ ). Пациентите со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  имаа просечно време на следење од  $7,1 \pm 1,9$  месеци, просечна завршна доза на L-тироксин од  $52,1 \pm 21$  микрограми и просечна вредност на TSH после 5 месечна еутироидна состојба од  $2,4 \pm 0,7 \text{ mU/L}$ . Пациентите со  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$  имаа просечно време на следење од  $7,6 \pm 2,3$  месеци, просечна завршна доза на L-тироксин од  $58,7 \pm 21$  микрограми и просечна вредност на TSH после 5 месечна еутироидна состојба од  $2,1 \pm 1,0 \text{ mU/L}$ . Разликата помеѓу двете групи во испитуваните параметри во моментот на поставување на дијагнозата СкХ се прикажани во табелата 5.3.



**Табела 5.3.** Разлика помеѓу испитуваните параметри кај пациентите со СкХ со TSH $\leq$ 7,0mU/L и TSH $>$ 7,0mU/L

	TSH $\leq$ 7,0mU/L	TSH $>$ 7,0mU/L	статистичка значајност
	n=19	n=38	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 $\pm$ 3,9	27,3 $\pm$ 4,7	НС
симптоми	13,9%	18,5%	НС*
<b>TSH mU/L</b>	<b>5,9 <math>\pm</math> 0,6</b>	<b>9,2 <math>\pm</math> 2,1</b>	<b>p&lt;0,001</b>
fT4 pmol/L	12,7 $\pm$ 1,8	11,8 $\pm$ 1,4	НС
fT3 pmol/L	4,7 $\pm$ 1,0	4,3 $\pm$ 1,0	НС
<b>тироиден волумен (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>10,7<math>\pm</math>3,2</b>	<b>11,4<math>\pm</math>4,7</b>	<b>p&lt;0,01</b>
систолен КП (mmHg)	123,7 $\pm$ 19,3	123,1 $\pm$ 14,6	НС
дијастолен КП (mmHG)	80,3 $\pm$ 6,6	80,0 $\pm$ 10,4	НС
артериски пулс (/min)	73,8 $\pm$ 9,8	73,1 $\pm$ 9,8	НС
вк. липиди (mmol/L)	9,2 $\pm$ 1,5	8,7 $\pm$ 1,5	НС
триглицериди (mmol/L)	1,7 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,6	НС
вк. холестерол (mmol/L)	5,8 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 0,9	НС
HDL-C (mmol/L)	1,5 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,4	НС
LDL-C (mmol/L)	3,6 $\pm$ 1,1	3,4 $\pm$ 0,9	НС
вк.хол/HDL-C	4,2 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 1,3	НС
LDL-C/HDL-C	2,6 $\pm$ 1,2	2,4 $\pm$ 1,1	НС

Прикажаните резултати се просек  $\pm$  стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Анализата помеѓу двете групи на пациенти со СкХ со вредности на TSH под и над 7mU/L прикажа статистички значајна разлика само во вредноста на TSH и тироидниот волумен. Изненадувачки, пациентите со просечна вредност на TSH $\leq$ 7,0mU/L имаа повисоки просечни вредности на липидните параметри, но сепак разликата не беше статистички значајна.

Разликата во испитуваните параметри, одделно кај пациентите со TSH $\leq$ 7,0mU/L, пред и после терапија се прикажани во табелата 5.4.

**Табела 5.4.** Разлика во испитуваните параметри кај пациентите со СкХ со TSH≤7,0mU/L пред и после тироидна супституциона терапија

	Пред тироидна супституциона терапија	После тироидна супституциона терапија	статистичка значајност
	n=19		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 ±3,9	25,4 ± 3,6	НС
<b>симптоми</b>	<b>13,9%</b>	<b>6,7%</b>	<b>p&lt;0,05*</b>
<b>TSH mU/L</b>	<b>5,9 ± 0,6</b>	<b>2,4 ± 0,7</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>12,7 ± 1,8</b>	<b>14,4 ± 1,4</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>4,7±1,0</b>	<b>5,2±0,7</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>тироиден волумен (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>10,7±3,2</b>	<b>9,3±3,4</b>	<b>p&lt;0,01</b>
систолен КП (mmHg)	123,7±19,3	122,3±14,2	НС
дијастолен КП (mmHG)	80,3±6,6	79,0±8,4	НС
артериски пулс (/min)	73,8±9,8	76,0±8,2	НС
вк. липиди (mmol/L)	9,2±1,5	9,1±1,5	НС
триглицериди (mmol/L)	1,7±0,8	1,3±0,6	НС
вк. холестерол (mmol/L)	5,8±0,9	5,6±1,2	НС
HDL-C (mmol/L)	1,47±0,4	1,57±0,4	НС
LDL-C (mmol/L)	3,6±1,1	3,5±0,9	НС
вк.хол/HDL-C	4,2±1,3	3,9±1,4	p=0,08
LDL-C/HDL-C	2,6±1,2	2,4±0,9	НС

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Резултатите пред и после терапија кај пациентите со СкХ со TSH≤7,0mU/L, покажаа статистички значајна разлика во процентуалната застапеност на симптомите и тироидниот волумен. Иако сите параметри од липидниот статус имаа пониски просечни вредности, сепак истите не беа статистички значајни.

Разликата во испитуваните параметри, одделно кај пациентите со TSH>7,0mU/L, пред и после терапија се прикажани во табелата 5.5.

**Табела 5.5.** Разлика помеѓу испитуваните параметри кај пациенти со СкХ со TSH>7,0mU/L пред и после тироидна супституциона терапија

	Пред тироидна супституциона терапија	После тироидна супституциона терапија	статистичка значајност
	n=38		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 ±4,7	25,8 ± 3,6	НС
<b>симптоми</b>	<b>18,5%</b>	<b>4,6%</b>	<b>p&lt;0,05*</b>
<b>TSH mU/L</b>	<b>9,2 ± 2,1</b>	<b>2,1 ± 1,0</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>11,8 ± 1,4</b>	<b>15,0 ± 1,7</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>4,3±1,0</b>	<b>5,1±0,8</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>тироиден волумен (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>11,4±4,7</b>	<b>10,8±4,5</b>	<b>p&lt;0,01</b>
систолен КП (mmHg)	123,1±14,6	121,0±14,2	НС
дијастолен КП (mmHG)	80,0±10,4	79,4±8,4	НС
артериски пулс (/min)	73,1±9,8	74,8±7,2	НС
вк. липиди (mmol/L)	8,7±1,5	8,1±1,8	<0,05
триглицериди (mmol/L)	1,3±0,6	1,2±0,4	НС
<b>вк. холестерол (mmol/L)</b>	<b>5,4±0,9</b>	<b>5,0±1,0</b>	<b>p&lt;0,01</b>
HDL-C (mmol/L)	1,5±0,4	1,6±0,5	НС
<b>LDL-C (mmol/L)</b>	<b>3,4±0,9</b>	<b>3,0±1,0</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>вк.хол/HDL-C</b>	<b>3,9±1,3</b>	<b>3,4±1,0</b>	<b>p&lt;0,05</b>
LDL-C/HDL-C	2,4±1,1	2,1±0,9	НС

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Резултатите пред и после терапија, покажаа статистички значајна разлика во процентуалната застапеност на симптомите, тироидниот волумен, вкупниот холестерол, LDL-C и количникот вкупен холестерол/HDL-C.

Поради влијанието на менопаузата врз липидите и крвниот притисок, посебно беа анализирани пациентките од испитуваната група и контролната група елиминирајќи ги притоа сите мажи и сите жени во менопауза. Разликата помеѓу испитуваните параметри е прикажана во табелата 5.6.

**Табела 5.6.** Разлика во испитуваните параметри помеѓу испитуваната и контролна група по елиминирање на сите мажи и сите жени во менопауза

	Контролна група	Испитувана група	статистичка значајност
	n=24	n=39	
години	38,0±9,1	36,2±8,6	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,7 ±3,4	25,7 ±4,5	НС
симптоми	<b>6,6%</b>	<b>17,5%</b>	<b>p&lt;0,01*</b>
TSH mU/L	<b>1,67 ± 0,9</b>	<b>7,9 ± 1,7</b>	<b>p&lt;0,001</b>
fT4 pmol/L	<b>14,7 ± 2,2</b>	<b>12,2 ± 1,7</b>	НС
fT3 pmol/L	<b>4,9±1,2</b>	<b>4,3±1,1</b>	<b>p&lt;0,05</b>
тироиден волумен (mm <sup>3</sup> )	<b>7,8±2,6</b>	<b>11,4±4,8</b>	<b>p&lt;0,001</b>
систолен КП (mmHg)	<b>110,3±14,4</b>	<b>119,0±11,3</b>	<b>p&lt;0,05</b>
дијастолен КП (mmHG)	73,5±9,3	77,7±9,3	НС
артериски пулс (/min)	78,1±8,0	75,3±8,9	НС
вк. липиди (mmol/L)	<b>7,54±0,9</b>	<b>8,85±1,5</b>	<b>p&lt;0,05</b>
триглицериди (mmol/L)	1,04±0,5	1,34±0,6	НС
вк. холестерол (mmol/L)	<b>4,7±0,8</b>	<b>5,42±0,9</b>	<b>p&lt;0,05</b>
HDL-C (mmol/L)	1,71±0,4	1,54±0,4	НС
LDL-C (mmol/L)	2,88±0,6	3,3±0,6	НС
вк.хол/HDL-C	<b>3,48±1,1</b>	<b>3,95±1,4</b>	<b>p&lt;0,05</b>
LDL-C/HDL-C	2,17±0,9	2,45±1,1	НС

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Двете групи се разликуваат помеѓу себе во процентуалната застапеност на симптомите, просечните вредности на TSH, fT4, fT3, тироиден волумен, систолен крвен притисок, вкупни липиди, вкупен холестерол и количникот вкупен холестерол/HDL-C.

### 5.3 Резултати од ехокардиографските параметри

Од вкупно 57-те пациенти со СкХ поставени на тироидна супституциона терапија, во анализата на ехокардиографските параметри беа исклучени 3 пациентки. Една поради присуство на дилатациона кардиомиопатија и две поради транзиторен атријален флатер, промени присутни уште на првиот ехокардиографски преглед.

Разликите во ехокардиографските параметри помеѓу контролната и испитуваната група се прикажани во табела 5.7.

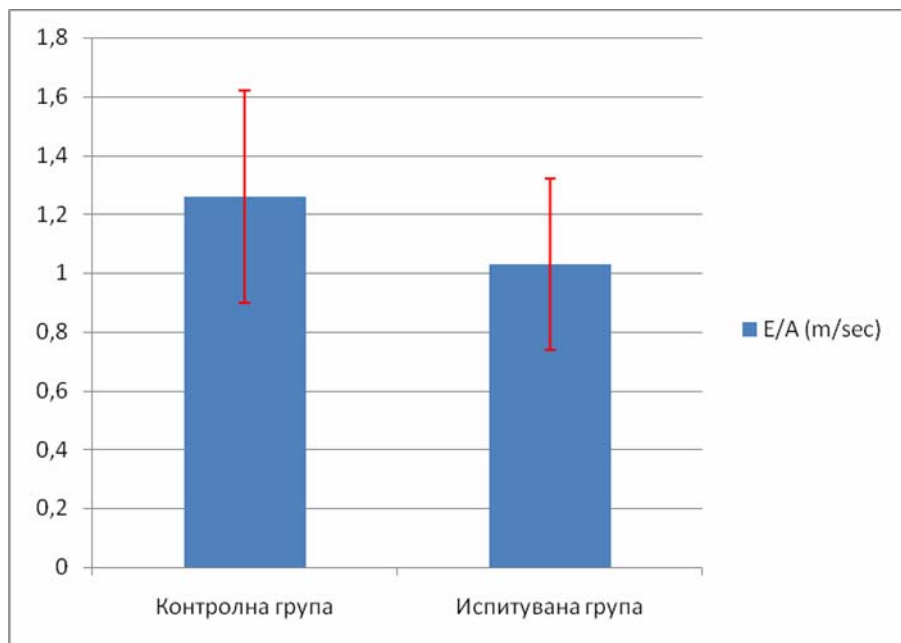
Табела 5.7. Ехокардиографски карактеристики на испитуваните групи

	Контролна група	Испитувана група	статистичка значајност
	n=30	n=54	
пол	3 : 27 (10%)	2:52 (3,7%)	НС*
години	39,3 ± 11,7	43,1±12,4	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 ± 3,0	26,7 ±4,2	НС
BSA (m <sup>2</sup> )	1,78±0,15	1,79±0,17	НС
<b>TSH mU/L</b>	<b>1,7 ± 1,05</b>	<b>8,1 ± 2,3</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>ft4 pmol/L</b>	<b>15,4 ± 2,2</b>	<b>12,3 ± 2,0</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>ft3 pmol/L</b>	<b>5,2±2,1</b>	<b>4,5±1,1</b>	<b>p&lt;0,05</b>
LA area (cm <sup>2</sup> )	13,7±1,8	13,1±2,7	НС
LA (mm)	31,7±3,1	31,3±3,9	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	24,43±4,31	21,95±5,77	НС
LVEDd (mm)	46,0±4,8	46,4±4,3	НС
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	79,1±11,9	81,7±18,4	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	31,3±7,0	31,6±7,8	НС
EF (%)	62,8±2,3	61,6±4,4	НС
FS (%)	33,9±2,5	33,6±3,2	НС
IVS (mm)	10,4±1,1	10,8±0,9	НС
PW (mm)	8,7±1,2	8,7±1,2	НС
<b>E/A (m/sec)</b>	<b>1,26±0,36</b>	<b>1,03±0,29</b>	<b>p&lt;0,01</b>
DT(msec)	156,8±29,7	167,94±38,6	НС
<b>E/e' sep.</b>	<b>6,04±1,64</b>	<b>7,62±2,29</b>	<b>p&lt;0,01</b>
E/e' lat.	6,08±1,24	6,35±1,62	НС
E/e' average	6,06±1,24	6,98±1,9	НС
A dur (msec)	117,9±16,8	112,18±17,2	НС
<b>Ar dur (msec)</b>	<b>98,64±14,4</b>	<b>86,94±15,9</b>	<b>p&lt;0,01</b>
IVCT (msec)	60,04±10,9	64,14±13,4	НС
IVRT (msec)	66,39±8,3	67,27±13,7	НС
<b>MPI</b>	<b>0,43±0,07</b>	<b>0,47±0,08</b>	<b>p&lt;0,05</b>
s/d	1,26±0,11	1,26±0,16	НС
MR	7/30 (23,3%)	7/54 (12,9%)	НС*
Ao	1/30 (3,3%)	0	НС*
перикардитис	6/30 (20%)	15/54 (27,8%)	НС*
<b>GLS (%)</b>	<b>-20,9%±1,7</b>	<b>-19,55±2,3</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>S/TDI (msec)</b>	<b>0,092±0,011</b>	<b>0,077±0,013</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Ar-Ar	18,87±10,78	25,2±16,1	p=0,08

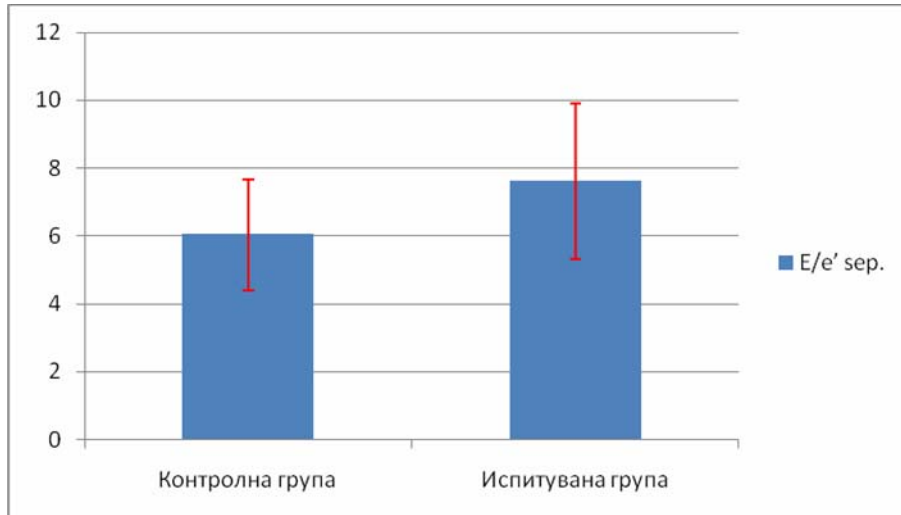
Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Пациентите со СкХ наспроти контролната група имаа статистички значајно понизок количник E/A (графикон 5.17), повисок количник E/e' ser. (графикон 5.18), пократок Ag dur., повисок MPI (графикон 5.19), пониска негативна вредност на GLS (графикон 5.20) и понизок максимален S/TDI (графикон 5.21) (Табела 5.7).

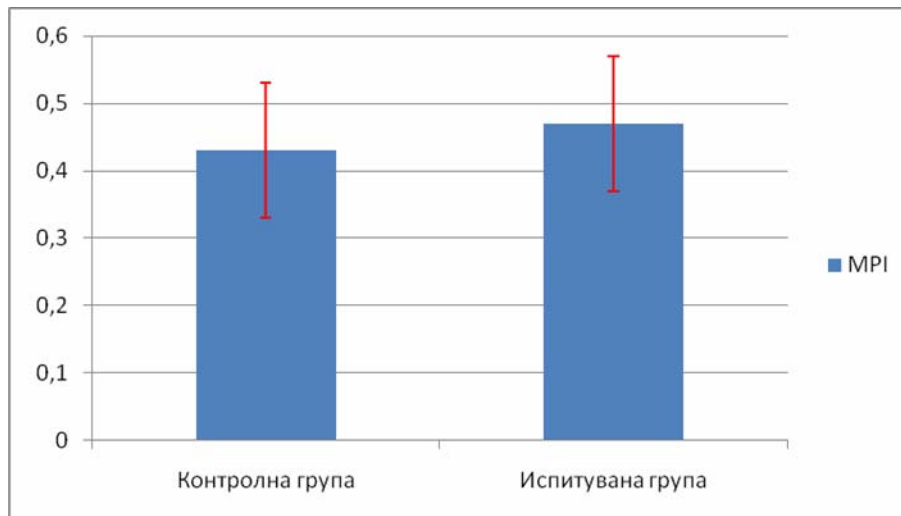
Просечните вредности на прикажаните параметрите (табела 5.7) во двете групи се во референтни граници, но намалувањето на количникот E/A и зголемувањето на количникот E/e', како и нарушувањата на траењето на атријалната контракција одат во прилог на пореметување во дијастолната функција на левата комора. Промените на S бранот на ткивниот Доплер, MPI и GLS, зборуваат за промени на левовентрикуларната систолна функција (глобална и лонгитудинална).



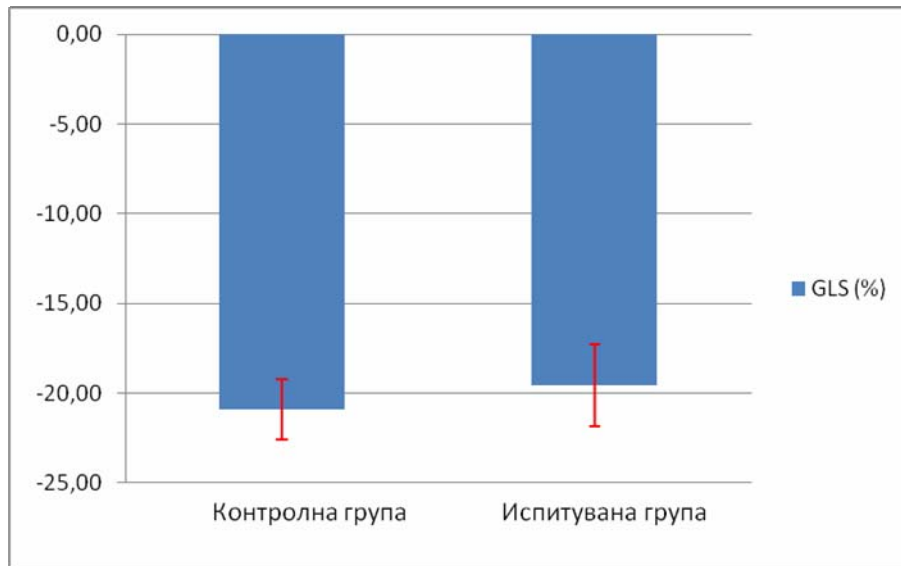
**Графикон 5.17.** Графички приказ на просечните вредности на E/A во контролната и испитуваната група



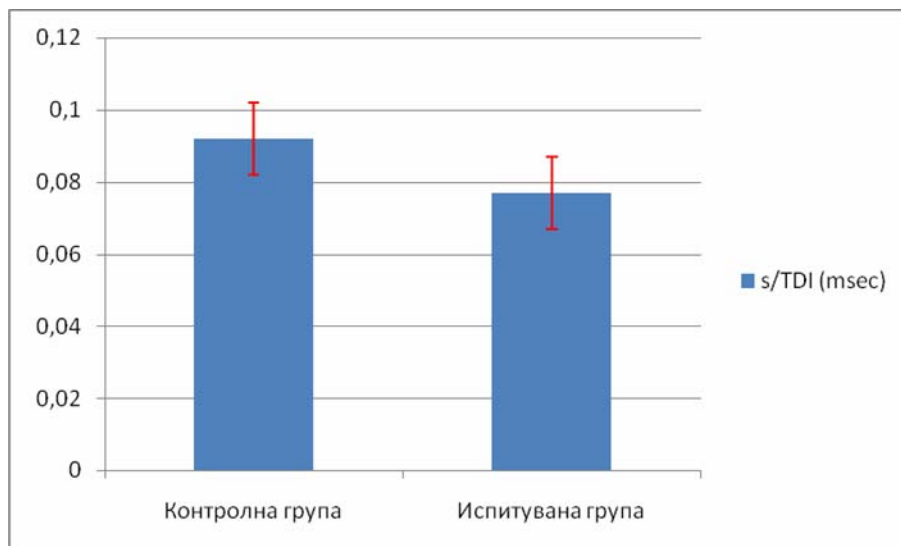
Графикон 5.18. Графички приказ на просечните вредности на E/e' sep. во контролната и испитуваната група



Графикон 5.19. Графички приказ на просечните вредности на MPI во контролната и испитуваната група



Графикон 5.20. Графички приказ на просечните вредности на GLS во контролната и испитуваната група



Графикон 5.21. Графички приказ на просечните вредности на S/TDI во контролната и испитуваната група

Пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  во споредба со контролната група имаа статистички значајно понизок количник E/A, повисоки количници E/e' sep., E/e' average, пократок Ar dur., подолг IVCT, повисок MPI, пониска негативна вредност на GLS и понизок максимален S/TDI (Табела 5.8). Статистички значајните промени на E/A, E/e' sep., E/e' average и траењето на LA полнење одат во прилог на почетни промени во дијастолната функција на левата комора.



**Табела 5.8.** Разлика во ехокардиографските параметри помеѓу контролната група и пациентите со СкХ со вредност на TSH $\leq$ 7,0mU/L

	Контролна група	Испитувана група со TSH $\leq$ 7,0mU/L	статистичка значајност
	n=30	n=19	
пол	3 : 27 (10%)	0	НС*
години	39,3 $\pm$ 11,7	45,1 $\pm$ 12,3	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 $\pm$ 3,0	26,4 $\pm$ 3,7	НС
<b>TSH mU/L</b>	<b>1,7 <math>\pm</math> 1,05</b>	<b>6,3 <math>\pm</math> 1,0</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>15,4 <math>\pm</math> 2,2</b>	<b>12,1 <math>\pm</math> 21,6</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>5,2<math>\pm</math>2,1</b>	<b>4,4<math>\pm</math>1,3</b>	<b>p&lt;0,05</b>
LA area (cm <sup>2</sup> )	13,7 $\pm$ 1,8	12,9 $\pm$ 3,6	НС
LA (mm)	31,7 $\pm$ 3,1	31,7 $\pm$ 3,6	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	24,43 $\pm$ 4,31	21,98 $\pm$ 5,79	НС
LVEDd (mm)	46,0 $\pm$ 4,8	46,6 $\pm$ 4,7	НС
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	79,1 $\pm$ 11,9	85,3 $\pm$ 18,4	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	31,3 $\pm$ 7,0	31,9 $\pm$ 9,3	НС
EF (%)	62,8 $\pm$ 2,3	61,9 $\pm$ 5,2	НС
FS (%)	33,9 $\pm$ 2,5	32,9 $\pm$ 2,9	НС
IVS (mm)	10,4 $\pm$ 1,1	10,8 $\pm$ 0,9	НС
PW (mm)	8,7 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 1,2	НС
<b>E/A (m/sec)</b>	<b>1,26<math>\pm</math>0,36</b>	<b>1,05<math>\pm</math>0,25</b>	<b>p&lt;0,05</b>
DT(msec)	156,8 $\pm$ 29,7	173,0 $\pm$ 44,5	НС
<b>E/e' sep.</b>	<b>6,04<math>\pm</math>1,64</b>	<b>8,56<math>\pm</math>2,63</b>	<b>p&lt;0,01</b>
E/e' lat.	6,08 $\pm$ 1,24	6,55 $\pm$ 1,61	НС
<b>E/e' average</b>	<b>6,06<math>\pm</math>1,24</b>	<b>7,40<math>\pm</math>2,11</b>	<b>p&lt;0,01</b>
A dur (msec)	117,9 $\pm$ 16,8	112,57 $\pm$ 15,73	НС
<b>Ar dur (msec)</b>	<b>98,64<math>\pm</math>14,4</b>	<b>89,21<math>\pm</math>14,95</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>IVCT (msec)</b>	<b>60,04<math>\pm</math>10,9</b>	<b>67,26<math>\pm</math>11,4</b>	<b>p&lt;0,01</b>
IVRT (msec)	66,39 $\pm$ 8,3	69,47 $\pm$ 14,04	НС
<b>MPI</b>	<b>0,43<math>\pm</math>0,07</b>	<b>0,47<math>\pm</math>0,09</b>	<b>p&lt;0,05</b>
s/d	1,26 $\pm$ 0,11	1,29 $\pm$ 0,14	НС
MR	7/30 (23,3%)	1/19 (5,3%)	НС*
Ao	1/30 (3,3%)	0	НС*
перикардитис	6/30 (20%)	4/19 (21,0%)	НС*
<b>GLS (%)</b>	<b>-20,9<math>\pm</math>1,7</b>	<b>-19,34<math>\pm</math>2,0</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>S/TDI (msec)</b>	<b>0,092<math>\pm</math>0,011</b>	<b>0,074<math>\pm</math>0,01</b>	<b>p&lt;001</b>
Ag-A	18,87 $\pm$ 10,78	23,4 $\pm$ 14,3	НС

Прикажаните резултати се просек  $\pm$  стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Пациентите со СкХ со вредност на TSH $>$ 7,0mmol/L во споредба со контролната група имаа статистички значајно понизок количник E/A, повисок количник E/e' sep., пократок Ar dur., повисок MPI, пониска негативна вредност на GLS и понизок максимален S/TDI (Табела 5.9). Параметрите во групата на пациенти се TSH $>$ 7,0mU/L во однос на контролната група укажуваат на почетни промени во систолната и дијастолната функција на левата комора. Промените во

систолната функција пред се, се однесуваат на лонгитудиналната дисфункција на левата комора.

**Табела 5.9.** Разлика во ехокардиографските параметри помеѓу контролната група и пациентите со СкХ со вредност на TSH>7,0mU/L

	Контролна група	Испитувана група со TSH>7,0mU/L	статистичка значајност
	n=30	n=35	
пол	3 : 27 (10%)	2/35 (5,7%)	НС*
години	39,3 ± 11,7	43,1±12,4	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 ± 3,0	26,7 ±4,2	НС
<b>TSH mU/L</b>	<b>1,7 ± 1,05</b>	<b>8,1 ± 2,3</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>15,4 ± 2,2</b>	<b>12,3 ± 2,0</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>5,2±2,1</b>	<b>4,5±1,1</b>	<b>p&lt;0,05</b>
LA area (cm <sup>2</sup> )	13,7±1,8	13,1±2,7	НС
LA (mm)	31,7±3,1	31,3±3,9	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	24,43±4,31	21,92±5,74	НС
LVEDd (mm)	46,0±4,8	46,4±4,3	НС
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	79,1±11,9	81,7±18,4	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	31,3±7,0	31,6±7,8	НС
EF (%)	62,8±2,3	61,6±4,4	НС
FS (%)	33,9±2,5	33,6±3,2	НС
IVS (mm)	10,4±1,1	10,8±0,9	НС
PW (mm)	8,7±1,2	8,7±1,2	НС
<b>E/A (m/sec)</b>	<b>1,26±0,36</b>	<b>1,03±0,29</b>	<b>p&lt;0,01</b>
DT(msec)	156,8±29,7	167,94±38,6	НС
<b>E/e' sep.</b>	<b>6,04±1,64</b>	<b>7,62±2,29</b>	<b>p&lt;0,05</b>
E/e' lat.	6,08±1,24	6,35±1,62	НС
E/e' average	6,06±1,24	6,98±1,9	НС
A dur (msec)	117,9±16,8	112,18±17,2	НС
<b>Ar dur (msec)</b>	<b>98,64±14,4</b>	<b>86,94±15,9</b>	<b>p&lt;0,01</b>
IVCT (msec)	60,04±10,9	64,14±13,4	НС
IVRT (msec)	66,39±8,3	67,27±13,7	НС
<b>MPI</b>	<b>0,43±0,07</b>	<b>0,47±0,08</b>	<b>p&lt;0,05</b>
d/s	1,26±0,11	1,26±0,16	НС
MR	7/30 (23,3%)	7/54 (12,9%)	НС*
Ao	1/30 (3,3%)	0	НС*
перикардитис	6/30 (20%)	15/54 (27,8%)	НС*
<b>GLS (%)</b>	<b>-20,9%±1,7</b>	<b>-19,55±2,3</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>S/TDI (msec)</b>	<b>0,092±0,011</b>	<b>0,077±0,013</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Ar-A	18,87±10,78	25,2±16,1	p=0,08

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Во двата случаи, TSH≤7,0mU/L и TSH>7,0mU/L, прикажаните резултати упатуваат на почетно нарушување на дијастолните и систолните параметри на левата комора (табели 5.8 и 5.9).

Разликите во ехокардиографските параметри во испитуваната група пред и после тироидната супституциона терапија се прикажани во табела 5.10.

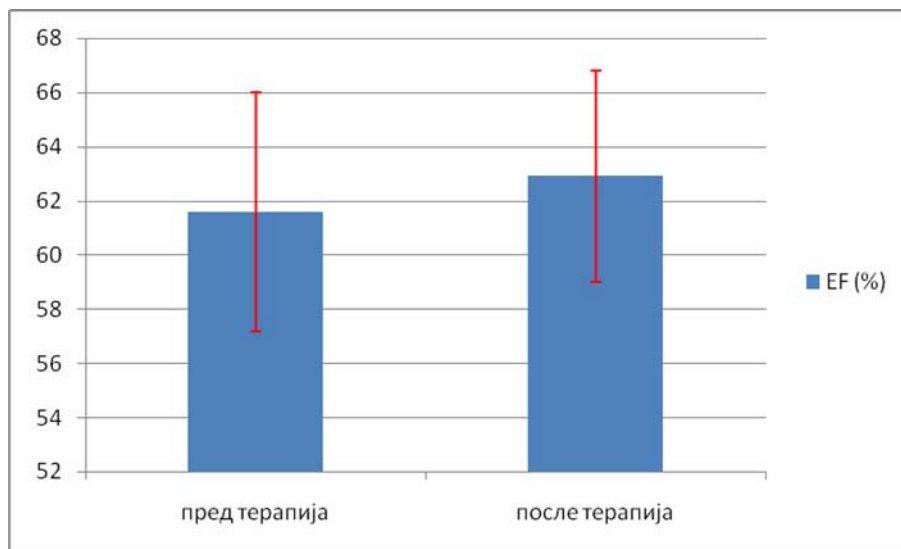
**Табела 5.10.** Разлика во ехокардиографските параметри во испитуваната група пред и после терапија

	Испитувана група (n=54)		статистичка значајност
	пред терапија	после терапија	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 ±4,2	25,7 ±4,2	НС
BSA (m <sup>2</sup> )	1,79±0,17	1,78±0,16	НС
<b>TSH mU/L</b>	<b>8,1 ± 2,3</b>	<b>2,8 ± 2,6</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>12,3 ± 2,0</b>	<b>15,2 ± 2,6</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>4,5±1,1</b>	<b>6,4±3,3</b>	<b>p&lt;0,01</b>
LA area (cm <sup>2</sup> )	13,1±2,7	13,2±2,0	НС
LA (mm)	31,3±3,9	31,7±3,9	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	21,95±5,77	20,7±5,43	НС
<b>LVEDd (mm)</b>	<b>46,4±4,3</b>	<b>45,6±4,1</b>	<b>p=0,04</b>
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	81,7±18,4	79,0±18,6	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	31,6±7,8	30,6±6,5	НС
<b>EF (%)</b>	<b>61,6±4,4</b>	<b>62,9±3,9</b>	<b>p=0,027</b>
FS (%)	33,6±3,2	33,4±2,3	НС
IVS (mm)	10,8±0,9	10,8±1,0	НС
PW (mm)	8,7±1,2	8,7±1,1	НС
E/A (m/sec)	1,03±0,29	1,09±0,34	НС
DT(msec)	167,94±38,6	158,53±32,2	p=0,06
<b>E/e' sep.</b>	<b>7,62±2,29</b>	<b>6,60±2,06</b>	<b>p&lt;0,01</b>
E/e' lat.	6,35±1,62	6,03±1,74	НС
E/e' average	6,98±1,9	6,74±1,7	НС
<b>A dur (msec)</b>	<b>112,18±17,2</b>	<b>107,25±14,4</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Ar dur (msec)	86,94±15,9	83,88±13,0	НС
IVCT (msec)	64,14±13,4	60,29±12,7	НС
IVRT (msec)	67,27±13,7	65,0±12,8	НС
<b>MPI</b>	<b>0,47±0,08</b>	<b>0,43±0,07</b>	<b>p&lt;0,01</b>
d/s	1,26±0,16	1,25±0,22	НС
MR	7/54 (12,9%)	7/54 (12,9%)	НС*
Ao	0	1/54 (1,8%)	НС*
перикардитис	15/54 (27,8%)	13/54 (24,1%)	НС*
<b>GLS (%)</b>	<b>-19,55±2,3</b>	<b>-20,07±2,7</b>	<b>p&lt;0,05</b>
S/TDI (msec)	0,077±0,01	0,078±0,01	НС
Ar-A	25,2±16,1	23,4±9,1	НС

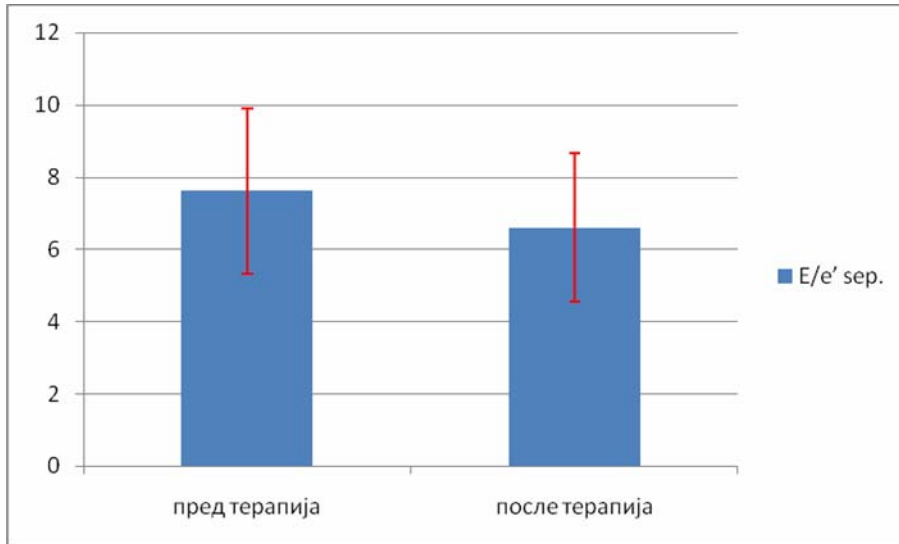
Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Пет месечната еутироидна состојба кај пациентите со СкХ прикажаа статистички значајно намалување во LVEDd, зголемување на EF (графикон 5.22), намалување на E/e' sep. (графикон 5.23), скратување на A dur.(графикон 5.24), намалување на MPI (графикон 5.25) и зголемување на негативната вредност на GLS (графикон 5.26) (Табела 5.10).

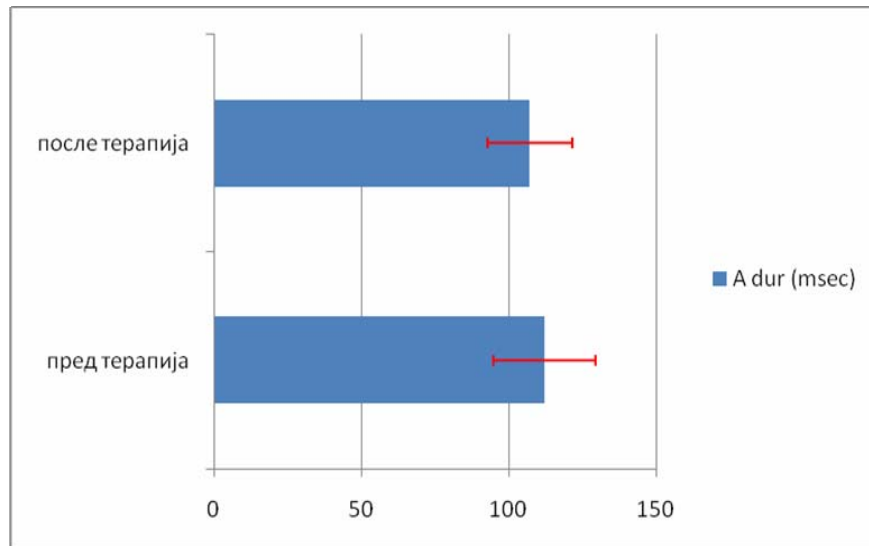
Анализата на параметрите упатуваат дека после спроведената супституциона терапија дојде до статистички сигнификантно подобрување на параметрите кои упатуваат на дијастолна дисфункција на левата комора. Постои скратување на траењето на времето на А бранот, што би одело во прилог на подобрување на крутоста и олеснето полнење на левата комора, а воедно се подобрува и  $E/e'$  сер. количникот, што оди во прилог на подобрување на функцијата на левата преткомора. Од друга страна, намалувањето на MPI и зголемување на негативната вредност на GLS одат во прилог на подобрување на глобалната и лонгитудиналната функција на левата комора.



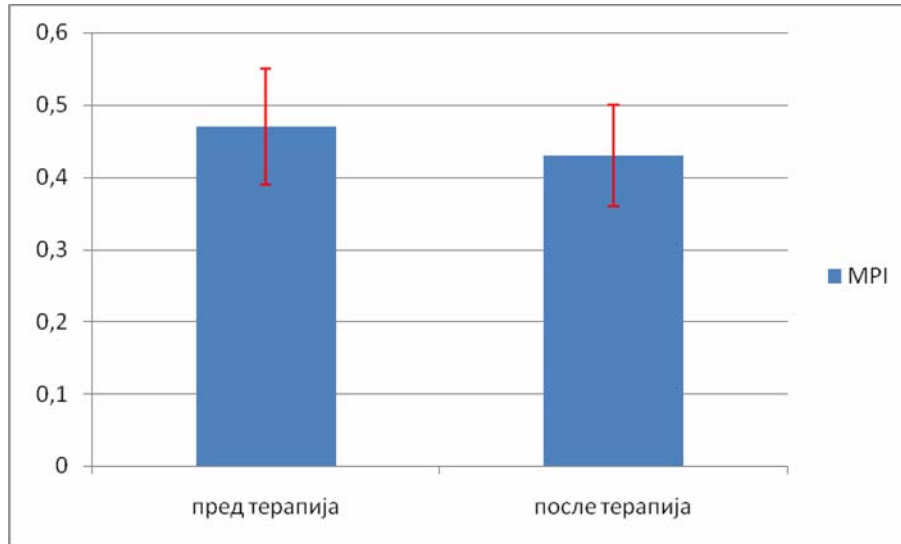
**Графикон 5.22.** Графички приказ на просечните вредности на EF пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група



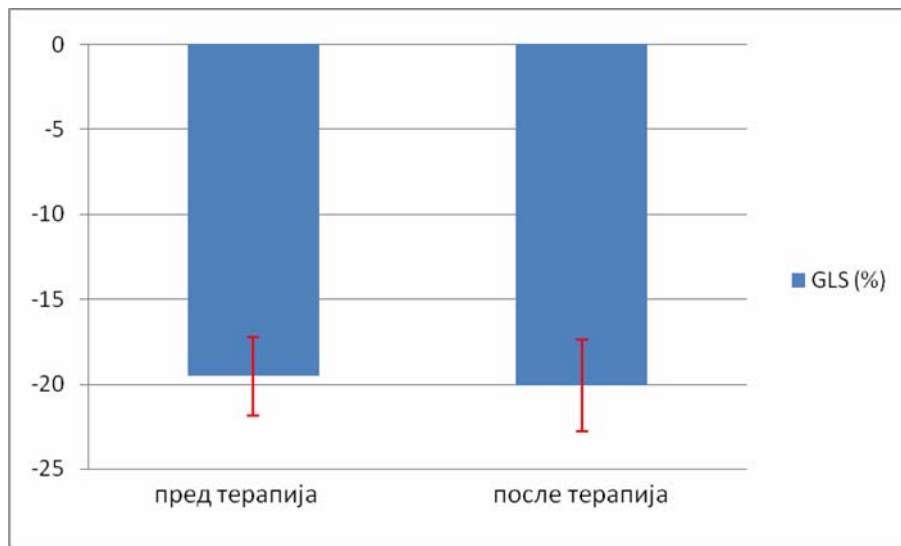
**Графикон 5.23.** Графички приказ на просечните вредности на E/e' sep. пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група



**Графикон 5.24.** Графички приказ на просечните вредности на A dur пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група



**Графикон 5.25.** Графички приказ на просечните вредности на MPI пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група



**Графикон 5.26.** Графички приказ на просечните вредности на GLS пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група

Со цел, согледување на влијанието на СкХ врз ехокардиографските параметри, при пониски вредности на TSH, посебно беа направени анализи пред

и после терапија кај пациентите со СкХ со вредност на TSH над и под 7,0 mU/L (Табела 5.11).

**Табела 5.11.** Разлика во ехокардиографските параметри пред терапија кај пациентите со СкХ со вредност на TSH помала и поголема од 7,0 mU/L

	Испитувана група (n=54)		статистичка значајност
	TSH≤7,0mU/L n=19	TSH>7,0mU/L n=35	
години	45,1±12,3	42,1±12,5	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ±3,7	26,9 ±4,5	НС
<b>TSH mU/L</b>	<b>6,3 ± 1,0</b>	<b>9,1 ± 2,1</b>	<b>p&lt;0,001</b>
fT4 pmol/L	12,1 ± 21,6	12,5 ± 2,2	НС
fT3 pmol/L	4,4±1,3	4,6±0,9	НС
LA area (cm <sup>2</sup> )	12,9±3,6	13,1±2,1	НС
LA (mm)	31,7±3,6	31,1±4,2	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	21,98±5,8	21,92±5,7	НС
LVEDd (mm)	46,6±4,7	45,2±4,2	НС
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	85,3±18,4	79,8±18,4	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	31,9±9,3	31,3±6,9	НС
EF (%)	61,9±5,2	61,5±3,9	НС
FS (%)	32,9±2,9	33,9±3,4	НС
IVS (mm)	10,8±0,9	10,7±1,0	НС
PW (mm)	8,7±1,2	8,7±1,2	НС
E/A (m/sec)	1,05±0,25	1,01±0,31	НС
DT (msec)	173,0±44,5	165,2±35,2	НС
<b>E/e' sep.</b>	<b>8,56±2,63</b>	<b>7,11±1,93</b>	<b>p&lt;0,05</b>
E/e' lat.	6,55±1,61	6,25±1,64	НС
<b>E/e' average</b>	<b>7,40±2,11</b>	<b>6,31±1,69</b>	<b>p&lt;0,05</b>
A dur (msec)	112,57±15,73	111,97±18,2	НС
Ar dur (msec)	89,21±14,95	85,71±16,50	НС
<b>IVCT (msec)</b>	<b>67,26±11,4</b>	<b>62,45±14,25</b>	<b>p&lt;0,01</b>
IVRT (msec)	69,47±14,04	66,08±13,62	НС
MPI	0,47±0,09	0,46±0,09	НС
d/s	1,29±0,14	1,25±0,18	НС
MR	1/19 (5,3%)	4/35 (11,4%)	НС*
Ao	0	0	НС*
перикардитис	4/19 (21,0%)	11/35 (31,4%)	НС*
<b>GLS (%)</b>	<b>-19,34±2,0</b>	<b>-19,66±2,0</b>	<b>p&lt;0,05</b>
S/TDI (msec)	0,074±0,01	0,079±0,01	НС
<b>Ar-A</b>	<b>23,4±14,3</b>	<b>26,3±17,2</b>	<b>p&lt;0,01</b>

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Пациентите со СкХ, пред започнување со терапија, со вредност на TSH≤7,0mU/L се разликуваа од оние со вредност на TSH>7,0mU/L во следниве параметри: имаа статистички значајно повисоки количници E/e' sep. и E/e' average, подолго IVCT, пониско GLS и помало A-Ar (Табела 5.11). Оваа анализа покажа статистички сигнификантни промени во параметрите кои укажуваат на

почетна дијастолна дисфункција и зафаќање на лонгитудиналната функција на левата комора кај пациентите со вредност на TSH  $\leq 7,0$  mU/L.

**Табела 5.12.** Разлика во ехокардиографските параметри после терапија кај пациентите со СкХ со вредност на TSH помала и поголема од 7,0 mU/L

	Испитувана група (n=54)		статистичка значајност
	TSH $\leq 7,0$ mU/L n=19	TSH $> 7,0$ mU/L n=35	
години	45,1 $\pm$ 12,3	42,1 $\pm$ 12,5	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 $\pm$ 3,9	26,0 $\pm$ 4,5	НС
TSH mU/L	2,4 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 1,1	НС
ft4 pmol/L	14,6 $\pm$ 1,4	14,9 $\pm$ 1,7	НС
ft3 pmol/L	5,0 $\pm$ 0,6	5,3 $\pm$ 0,8	НС
LA area (cm <sup>2</sup> )	13,2 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 2,1	НС
LA (mm)	31,9 $\pm$ 3,6	31,6 $\pm$ 4,1	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	20,8 $\pm$ 5,4	20,5 $\pm$ 5,4	НС
LVEDd (mm)	45,6 $\pm$ 4,5	45,6 $\pm$ 3,9	НС
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	82,7 $\pm$ 16,1	77,1 $\pm$ 19,8	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	30,7 $\pm$ 6,4	30,5 $\pm$ 6,7	НС
<b>EF (%)</b>	<b>63,1<math>\pm</math>4,6</b>	<b>62,8<math>\pm</math>3,6</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>FS (%)</b>	<b>34,1<math>\pm</math>2,3</b>	<b>33,0<math>\pm</math>2,3</b>	<b>p&lt;0,01</b>
IVS (mm)	10,9 $\pm$ 1,0	10,7 $\pm$ 1,0	НС
PW (mm)	8,7 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 1,1	НС
E/A (m/sec)	1,01 $\pm$ 0,24	1,13 $\pm$ 0,39	НС
DT (msec)	163,6 $\pm$ 31,3	155,8 $\pm$ 32,8	НС
<b>E/e' sep.</b>	<b>7,21<math>\pm</math>2,23</b>	<b>6,27<math>\pm</math>1,92</b>	<b>p&lt;0,05</b>
E/e' lat.	6,40 $\pm$ 1,9	5,84 $\pm$ 1,64	НС
E/e' average	6,96 $\pm$ 1,92	6,02 $\pm$ 1,69	НС
A dur (msec)	111,26 $\pm$ 12,80	105,07 $\pm$ 14,91	НС
Ar dur (msec)	85,78 $\pm$ 9,76	82,85 $\pm$ 14,54	НС
IVCT (msec)	59,42 $\pm$ 9,57	60,77 $\pm$ 14,27	НС
IVRT (msec)	65,05 $\pm$ 12,12	64,97 $\pm$ 13,43	НС
MPI	0,43 $\pm$ 0,05	0,43 $\pm$ 0,08	НС
d/s	1,31 $\pm$ 0,27	1,22 $\pm$ 0,17	НС
MR	2/19 (10,5%)	4/35 (11,4%)	НС*
Ao	1/19 (5,3%)	0	НС*
перикардитис	6/19 (31,6%)	7/35 (20,0%)	НС*
GLS (%)	-19,97 $\pm$ 3,0	-20,12 $\pm$ 2,0	НС
S/TDI (msec)	0,077 $\pm$ 0,009	0,079 $\pm$ 0,01	НС
Ar-A	25,5 $\pm$ 8,02	22,2 $\pm$ 9,5	НС

Прикажаните резултати се просек  $\pm$  стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

После 5 месечна еутироидна состојба, пациентите со пониска почетна вредност на TSH, односно TSH  $\leq 7,0$  mU/L се разликуваа од оние со повисока од 7,0 mU/L почетна вредност на TSH, во статистички значајно повисоките вредности на EF, FS и E/e' sep. (Табела 5.12). Ехокардиографските параметри се во референтни вредности, но анализата оди во прилог дека кај пациентите со



пониска почетна вредност на TSH, полесно се подобрува LV систолна функција, но одредени параметри кои упатуваат на дијастолната дисфункција (E/e' sep.), се подобриле статистички значајно кај групата со повисока почетна вредност на TSH.

**Табела 5.13.** Разлика во ехокардиографските параметри пред и после терапија кај пациентите со СкХ со вредност на TSH≤7,0 mU/L

	TSH≤7,0mU/L (n=19)		статистичка значајност
	Пред терапија	После терапија	
години	45,1±12,3	45,1±12,3	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ±3,7	25,3 ±3,9	НС
TSH mU/L	<b>6,3 ± 1,0</b>	<b>2,4±0,7</b>	<b>p&lt;0,001</b>
fT4 pmol/L	<b>12,1 ± 21,6</b>	<b>14,6±1,4</b>	<b>p&lt;0,01</b>
fT3 pmol/L	<b>4,4±1,3</b>	<b>5,0±0,6</b>	<b>p&lt;0,01</b>
LA area (cm <sup>2</sup> )	12,9±3,6	13,2±2,1	НС
LA (mm)	31,7±3,6	31,9±3,6	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	21,9±5,8	20,5±5,4	НС
LVEDd (mm)	46,6±4,7	45,6±4,5	НС
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	85,3±18,4	82,7±16,1	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	31,9±9,3	30,7±6,4	НС
EF (%)	<b>61,9±5,2</b>	<b>63,1±4,6</b>	<b>p&lt;0,05</b>
FS (%)	<b>32,9±2,9</b>	<b>34,1±2,3</b>	<b>p&lt;0,05</b>
IVS (mm)	10,8±0,9	10,9±1,0	НС
PW (mm)	8,7±1,2	8,7±1,2	НС
E/A (m/sec)	1,05±0,25	1,01±0,24	НС
DT(msec)	173,0±44,5	163,6±31,3	НС
E/e' sep.	<b>8,56±2,63</b>	<b>7,21±2,23</b>	<b>p&lt;0,05</b>
E/e' lat.	6,55±1,61	6,40±1,9	НС
E/e' average	7,40±2,11	6,96±1,92	p<0,05
A dur (msec)	112,57±15,73	111,26±12,80	НС
Ar dur (msec)	89,21±14,95	85,78±9,76	НС
IVCT (msec)	<b>67,26±11,4</b>	<b>59,42±9,57</b>	<b>p&lt;0,05</b>
IVRT (msec)	69,47±14,04	65,05±12,12	НС
MPI	<b>0,47±0,09</b>	<b>0,43±0,05</b>	<b>p&lt;0,05</b>
d/s	1,29±0,14	1,31±0,27	НС
MR	1/19 (5,3%)	2/19 (10,5%)	НС*
Ao	0	1/19 (5,3%)	НС*
перикардитис	4/19 (21,0%)	6/19 (31,6%)	НС*
GLS (%)	-19,34±2,0	-19,97±3,0	НС
S/TDI (msec)	0,074±0,01	0,077±0,009	НС
Ag-A	23,4±14,3	26,3±17,2	НС

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

Пациентите со СкХ со вредност на TSH≤7,0mU/L после 5 месечна еутироидна состојба имаа статистички значајно зголемување во EF и FS, понизок количник E/e' sep., пократок IVCT и помал MPI (Табела 5.13).

**Табела 5.14.** Разлика во ехокардиографските параметри пред и после терапија кај пациентите со СкХ со вредност на TSH>7,0 mU/L

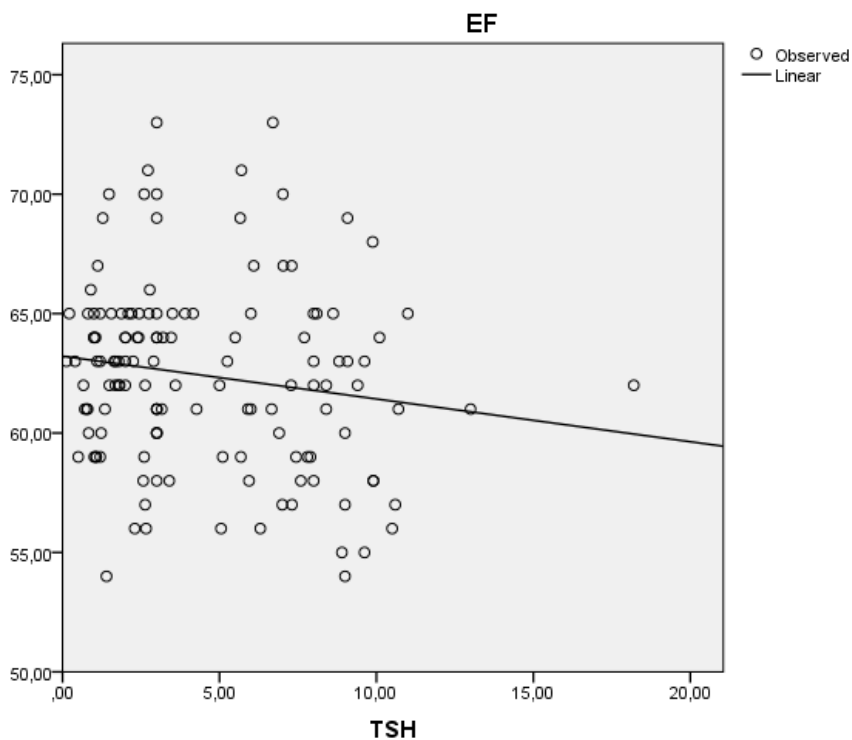
	TSH>7,0mU/L (n=35)		статистичка значајност
	Пред терапија	После терапија	
години	42,1±12,5	42,1±12,5	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ±4,5	26,0 ±4,5	НС
<b>TSH mU/L</b>	<b>9,1 ± 2,1</b>	<b>2,2±1,1</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>12,5 ± 2,2</b>	<b>14,9±1,7</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>4,6±0,9</b>	<b>5,3±0,8</b>	<b>p&lt;0,01</b>
LA area (cm <sup>2</sup> )	13,1±2,1	13,1±2,1	НС
LA (mm)	31,1±4,2	31,6±4,1	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	21,9±5,7	20,8±5,4	НС
LVEDd (mm)	45,2±4,2	45,6±3,9	НС
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	79,8±18,4	77,1±19,8	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	31,3±6,9	30,5±6,7	НС
<b>EF (%)</b>	<b>61,5±3,9</b>	<b>62,8±3,6</b>	<b>p&lt;0,05</b>
FS (%)	33,9±3,4	33,0±2,3	НС
IVS (mm)	10,7±1,0	10,7±1,0	НС
PW (mm)	8,7±1,2	8,7±1,1	НС
<b>E/A (m/sec)</b>	<b>1,01±0,31</b>	<b>1,13±0,39</b>	<b>p&lt;0,05</b>
DT(msec)	165,2±35,2	155,8±32,8	НС
<b>E/e' sep.</b>	<b>7,11±1,93</b>	<b>6,27±1,92</b>	<b>p&lt;0,05</b>
E/e' lat.	6,25±1,64	5,84±1,64	НС
E/e' average	6,31±1,69	6,02±1,68	<b>p&lt;0,05</b>
<b>A dur (msec)</b>	<b>111,97±18,2</b>	<b>105,07±14,91</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Ar dur (msec)	85,71±16,50	82,85±14,54	НС
<b>IVCT (msec)</b>	<b>62,45±14,25</b>	<b>60,77±14,27</b>	<b>p&lt;0,05</b>
IVRT (msec)	66,08±13,62	64,97±13,43	НС
<b>MPI</b>	<b>0,46±0,09</b>	<b>0,43±0,08</b>	<b>p&lt;0,05</b>
d/s	1,25±0,18	1,22±0,17	НС
MR	4/35 (11,4%)	4/35 (11,4%)	НС*
Ao	0	0	НС*
перикардигис	11/35 (31,4%)	7/35 (20,0%)	НС*
GLS (%)	-19,66±2,0	-20,12±2,0	НС
S/TDI (msec)	0,079±0,01	0,079±0,01	НС
<b>Ar-A</b>	<b>26,3±17,2</b>	<b>22,2±9,5</b>	<b>p&lt;0,05</b>

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

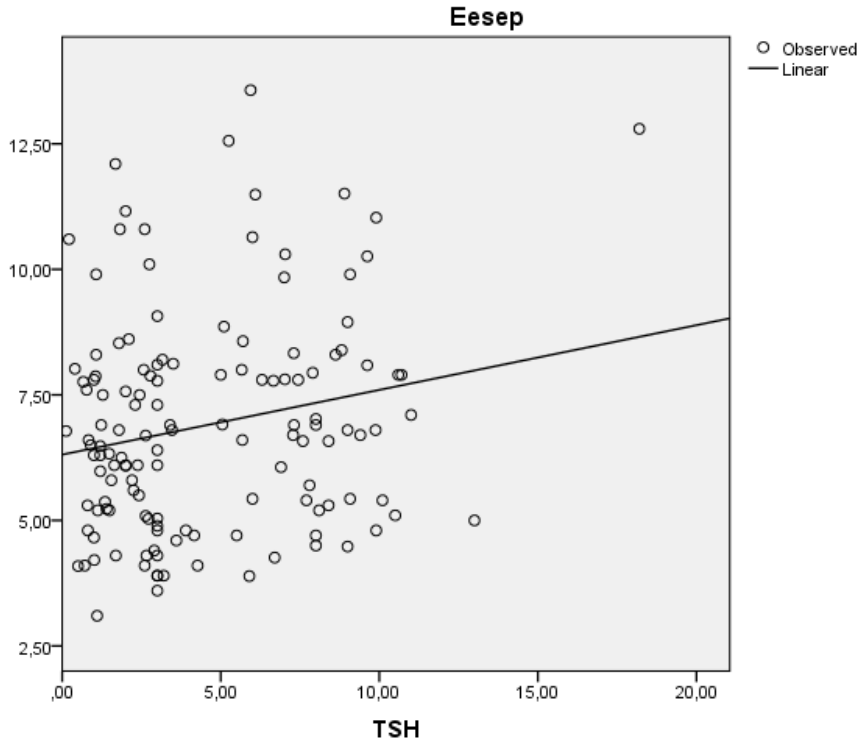
Пациентите со СкХ со вредност на TSH>7,0mU/L после 5 месечна еутироидна состојба имаа статистички значајно зголемување во EF, повисок количник E/A, пониски количници E/e' sep. и E/e' average, пократко A dur, пократко IVCT, помал MPI и помала разлика A-Ar (Табела 5.14).

Анализата на двете групи после терапија покажува дека и кај двете групи статистички сигнификантно се подобрува E/e' sep, како најосетлив параметар кој зборува за дијастолна дисфункција на левата комора, а MPI во двете групи после терапија се нормализира, како параметар кој зборува за подобрување на глобалната левовентрикуларна систолна и дијастолна функција.

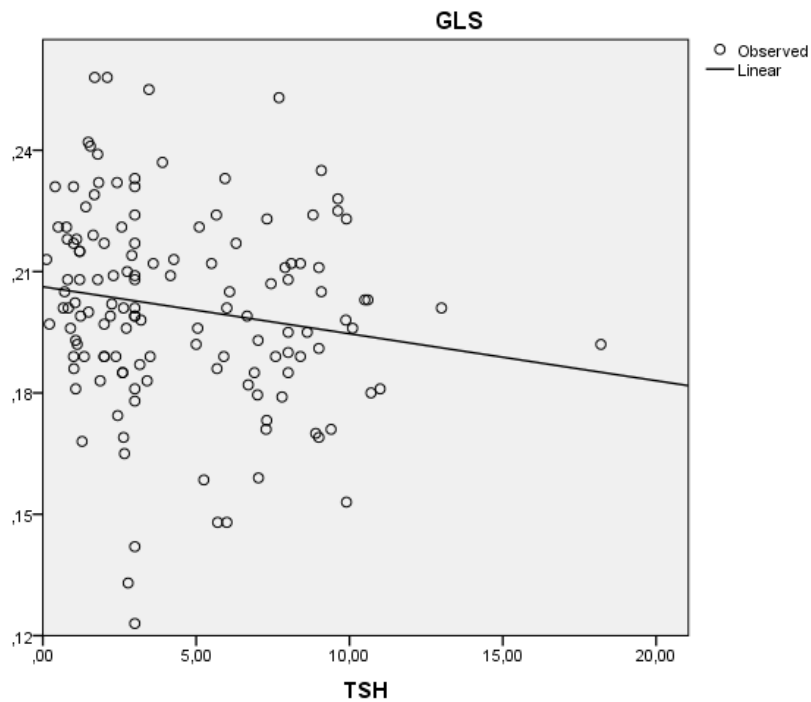
Корелациите прикажаа статистички значајна корелација на TSH со следниве параметри: негативна со EF ( $r=-0,15$ ,  $p<0,05$ , Графикон 5.27), негативна со E/A ( $r=-0,14$ ,  $p<0,05$ ), позитивна со E/e`sep. ( $r=0,14$ ,  $p<0,05$ , Графикон 5.28), негативна со GLS ( $r=-0,26$ ,  $p<0,001$ , Графикон 5.29) и негативна со S/TDI ( $r=-0,22$ ,  $p<0,01$ ). Односно со растење на TSH се влошува левовентрикуларната систолна, глобална и лонгитудинална функција, но исто така се јавува почетна дијастолна дисфункција (се намалува E/A количникот, а се зголемува E/e` sep.).



Графикон 5.27. Негативна корелација помеѓу TSH и EF

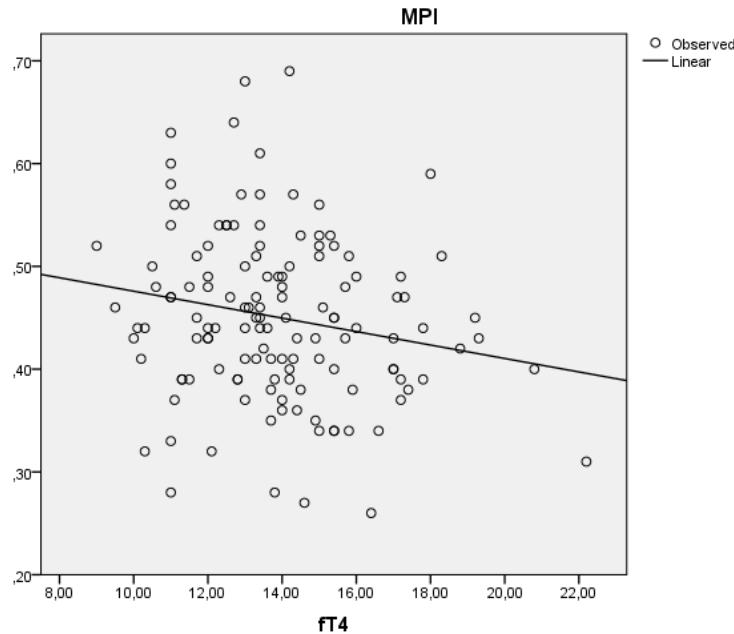


Графикон 5.28. Позитивна корелација помеѓу TSH и E/e' sep.



Графикон 5.29. Негативна корелација помеѓу TSH и GLS

Слободниот Т4 статистички значајно корелираше со: позитивно со Е/А ( $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ), негативно со Е/е'сер. ( $r=-0,17$ ,  $p<0,05$ ), негативно со IVRT ( $r=-0,21$ ,  $p<0,05$ ), негативно со MPI ( $r=-0,19$ ,  $p<0,05$ , Графикон 5.30), позитивно со GLS ( $r=-0,18$ ,  $p<0,05$ ) и позитивно со S/TDI ( $r=0,19$ ,  $p<0,05$ ).



Графикон 5.30. Негативна корелација помеѓу fT4 и MPI

Слободниот Т3 статистички значајно корелираше со: позитивно со EF ( $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ), негативно со A dur ( $r=-0,39$ ,  $p<0,01$ ) и позитивно со s/d ( $r=0,22$ ,  $p<0,04$ ).

Со користење на општиот линеарен модел, униваријантна анализа, се анализираше независното влијание на TSH, fT4 и fT3 врз зависните ехокардиографските параметри, секоја одделно. Анализата покажа дека TSH има статистички значајно независно влијание врз: EF, LVEDd, IVRT, MPI, GLS и S/TDI. Слободниот Т4 имаше статистички значајно независно влијание врз: EF, LVEDd, LVEDvol, E/A, A dur, Ar dur, MPI, GLS, s/d, S/TDI. Слободниот Т3 имаше статистички значајно независно влијание врз: EF, LVEDd, IVCT, MPI и GLS (Табели 5.15-5.31).

**Табела 5.15.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз EF

	сума на квадрати	степени на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>315887,078</b>	<b>5</b>	<b>1352,075</b>	<b>0,000</b>
<b>TSH</b>	<b>321,227</b>	<b>1</b>	<b>6,875</b>	<b>0,011</b>
<b>fT4</b>	<b>2288,585</b>	<b>1</b>	<b>48,979</b>	<b>0,000</b>
<b>fT3</b>	<b>291,260</b>	<b>1</b>	<b>6,233</b>	<b>0,015</b>
возраст	105,650	1	2,261	0,137
<b>BMI</b>	<b>352,897</b>	<b>1</b>	<b>7,552</b>	<b>0,007</b>
грешка	3597,92	77		

Зависна варијабла: EF,  $R^2=0,988$

**Табела 5.16.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз LVEDd

	сума на квадрати	степени на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>173357,967</b>	<b>5</b>	<b>1199,853</b>	<b>0,000</b>
<b>TSH</b>	<b>165,950</b>	<b>1</b>	<b>5,743</b>	<b>0,019</b>
<b>fT4</b>	<b>475,901</b>	<b>1</b>	<b>16,469</b>	<b>0,000</b>
<b>fT3</b>	<b>203,613</b>	<b>1</b>	<b>7,046</b>	<b>0,010</b>
возраст	114,385	1	3,958	0,050
<b>BMI</b>	<b>574,092</b>	<b>1</b>	<b>19,867</b>	<b>0,000</b>
грешка	2225,03	77		

Зависна варијабла: LVEDd,  $R^2=0,987$

**Табела 5.17.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз LVED vol

	сума на квадрати	степени на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>544598,084</b>	<b>5</b>	<b>332,284</b>	<b>0,000</b>
TSH	105,940	1	0,323	0,571
fT4	1009,789	1	3,081	0,083
fT3	468,589	1	1,430	0,236
возраст	142,433	1	0,435	0,512
<b>BMI</b>	<b>5272,500</b>	<b>1</b>	<b>16,085</b>	<b>0,000</b>
грешка	25239,92	77		

Зависна варијабла: LVED vol,  $R^2=0,953$

**Табела 5.18.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз LVES vol

	сума на квадрати	степените на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>82985,947</b>	<b>5</b>	<b>298,173</b>	<b>0,000</b>
TSH	9,360	1	0,168	0,683
fT4	46,931	1	0,843	0,361
fT3	114,971	1	2,065	0,155
возраст	25,576	1	0,459	0,500
<b>BMI</b>	<b>1065,739</b>	<b>1</b>	<b>19,146</b>	<b>0,000</b>
<b>грешка</b>	4286,05	77		

Зависна варијабла: LVES vol,  $R^2=0,948$

**Табела 5.19.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз E/A

	сума на квадрати	степените на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>92,422</b>	<b>5</b>	<b>166,107</b>	<b>0,000</b>
TSH	0,260	1	2,338	0,130
<b>fT4</b>	<b>2,140</b>	<b>1</b>	<b>19,232</b>	<b>0,000</b>
fT3	0,110	1	0,991	0,323
<b>возраст</b>	<b>1,029</b>	<b>1</b>	<b>9,249</b>	<b>0,003</b>
BMI	0,121	1	1,091	0,300
<b>грешка</b>	8,569	77		

Зависна варијабла: E/A,  $R^2=0,910$

**Табела 5.20.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз DT

	сума на квадрати	степените на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>2272319,108</b>	<b>5</b>	<b>321,321</b>	<b>0,000</b>
TSH	10,636	1	0,008	0,931
fT4	1067,891	1	0,755	0,388
fT3	927,752	1	0,656	0,420
<b>возраст</b>	<b>9390,278</b>	<b>1</b>	<b>6,639</b>	<b>0,012</b>
<b>BMI</b>	<b>13738,520</b>	<b>1</b>	<b>9,714</b>	<b>0,003</b>
<b>грешка</b>	108905,89	77		

Зависна варијабла: DT,  $R^2=0,951$

**Табела 5.21.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз E/e' sep.

	сума на квадрати	степен на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>4225,953</b>	<b>5</b>	<b>216,152</b>	<b>0,000</b>
TSH	7,348	1	1,879	0,174
fT4	,062	1	0,016	0,900
fT3	2,180	1	0,558	0,458
<b>возраст</b>	<b>35,103</b>	<b>1</b>	<b>8,977</b>	<b>0,004</b>
<b>BMI</b>	<b>36,348</b>	<b>1</b>	<b>9,296</b>	<b>0,003</b>
<b>грешка</b>	301,08	77		

Зависна варијабла: E/e' sep. , R<sup>2</sup>=0,929

**Табела 5.22.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз E/e' lat.

	сума на квадрати	степен на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>3170,973</b>	<b>5</b>	<b>270,768</b>	<b>0,000</b>
TSH	,477	1	0,204	0,653
fT4	2,247	1	0,959	0,330
fT3	,646	1	0,276	0,601
<b>возраст</b>	<b>15,335</b>	<b>1</b>	<b>6,547</b>	<b>0,012</b>
<b>BMI</b>	<b>15,982</b>	<b>1</b>	<b>6,823</b>	<b>0,011</b>
<b>грешка</b>	180,35	77		

Зависна варијабла: E/e' lat. , R<sup>2</sup>=0,943

**Табела 5.23.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз E/e' average

	сума на квадрати	степен на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>3518,961</b>	<b>5</b>	<b>233,711</b>	<b>0,000</b>
TSH	,000	1	0,000	0,993
fT4	2,119	1	0,704	0,405
fT3	1,490	1	0,495	0,484
<b>возраст</b>	<b>24,101</b>	<b>1</b>	<b>8,003</b>	<b>0,006</b>
<b>BMI</b>	<b>28,631</b>	<b>1</b>	<b>9,508</b>	<b>0,003</b>
<b>грешка</b>	207,785	69		

Зависна варијабла: E/e' average, R<sup>2</sup>=0,940



**Табела 5.24.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз A dur

	сума на квадрати	степен на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>989423,986</b>	<b>5</b>	<b>502,634</b>	<b>0,000</b>
TSH	449,487	1	1,142	0,289
<b>fT4</b>	<b>3721,807</b>	<b>1</b>	<b>9,454</b>	<b>0,003</b>
fT3	5,360	1	0,014	0,907
<b>возраст</b>	<b>1829,071</b>	<b>1</b>	<b>4,646</b>	<b>0,034</b>
<b>BMI</b>	<b>3845,727</b>	<b>1</b>	<b>9,768</b>	<b>0,003</b>
грешка	30314,54	77		

Зависна варијабла: A dur, R<sup>2</sup>=0,968

**Табела 5.25.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз Ar dur

	сума на квадрати	степен на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>615838,191</b>	<b>5</b>	<b>371,617</b>	<b>0,000</b>
TSH	613,014	1	1,850	0,178
<b>fT4</b>	<b>2558,158</b>	<b>1</b>	<b>7,718</b>	<b>0,007</b>
fT3	6,920	1	0,021	0,885
возраст	1044,852	1	3,152	0,080
<b>BMI</b>	<b>2119,267</b>	<b>1</b>	<b>6,394</b>	<b>0,013</b>
грешка	25520,63	77		

Зависна варијабла: Ar dur, R<sup>2</sup>=0,958

**Табела 5.26.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз IVCT

	сума на квадрати	степен на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>313145,493</b>	<b>5</b>	<b>403,296</b>	<b>0,000</b>
TSH	60,613	1	0,390	0,534
fT4	164,944	1	1,062	0,306
<b>fT3</b>	<b>1704,859</b>	<b>1</b>	<b>10,978</b>	<b>0,001</b>
возраст	158,838	1	1,023	0,315
<b>BMI</b>	<b>1438,723</b>	<b>1</b>	<b>9,265</b>	<b>0,003</b>
грешка	11957,56	77		

Зависна варијабла: IVCT, R<sup>2</sup>=0,961

**Табела 5.27.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз IVRT

	сума на квадрати	степени на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>342973,813</b>	<b>5</b>	<b>279,553</b>	<b>0,000</b>
<b>TSH</b>	<b>1263,085</b>	<b>1</b>	<b>5,148</b>	<b>0,026</b>
fT4	850,761	1	3,467	0,066
fT3	805,306	1	3,282	0,074
возраст	844,969	1	3,444	0,067
BMI	305,907	1	1,247	0,268
грешка	18893,71	77		

Зависна варијабла: IVRT,  $R^2=0,944$

**Табела 5.28.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз MPI

	сума на квадрати	степени на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>16,693</b>	<b>5</b>	<b>372,720</b>	<b>0,000</b>
<b>TSH</b>	<b>0,040</b>	<b>1</b>	<b>4,456</b>	<b>0,038</b>
<b>fT4</b>	<b>0,049</b>	<b>1</b>	<b>5,514</b>	<b>0,021</b>
<b>fT3</b>	<b>0,045</b>	<b>1</b>	<b>4,972</b>	<b>0,029</b>
возраст	0,004	1	0,478	0,491
<b>BMI</b>	<b>0,073</b>	<b>1</b>	<b>8,178</b>	<b>0,005</b>
грешка	0,690	77		

Зависна варијабла: MPI,  $R^2=0,958$

**Табела 5.29.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз s/d

	сума на квадрати	степени на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>132,392</b>	<b>5</b>	<b>532,215</b>	<b>0,000</b>
TSH	0,124	1	2,489	0,119
<b>fT4</b>	<b>0,585</b>	<b>1</b>	<b>11,768</b>	<b>0,001</b>
fT3	0,190	1	3,817	0,054
возраст	0,099	1	1,992	0,162
<b>BMI</b>	<b>0,226</b>	<b>1</b>	<b>4,541</b>	<b>0,036</b>
грешка	3,831	77		

Зависна варијабла: s/d,  $R^2=0,970$

**Табела 5.30.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз GLS

	сума на квадрати	степен на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>3,162</b>	<b>5</b>	<b>565,746</b>	<b>0,000</b>
<b>TSH</b>	<b>0,007</b>	<b>1</b>	<b>6,362</b>	<b>0,014</b>
<b>fT4</b>	<b>0,037</b>	<b>1</b>	<b>33,277</b>	<b>0,000</b>
<b>fT3</b>	<b>0,006</b>	<b>1</b>	<b>5,616</b>	<b>0,020</b>
возраст	0,000	1	0,211	0,647
BMI	8,197E-005	1	0,073	0,787
грешка	0,086	77		

Зависна варијабла: GLS, R<sup>2</sup>=0,972

**Табела 5.31.** Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз S/TDI

	сума на квадрати	степен на слобода	F	значајност
<b>Модел</b>	<b>0,489</b>	<b>5</b>	<b>482,113</b>	<b>0,000</b>
<b>TSH</b>	<b>0,001</b>	<b>1</b>	<b>4,270</b>	<b>0,042</b>
<b>fT4</b>	<b>0,007</b>	<b>1</b>	<b>32,484</b>	<b>0,000</b>
fT3	0,000	1	1,070	0,304
возраст	0,000	1	2,200	0,142
BMI	0,001	1	3,200	0,078
грешка	0,016	77		

Зависна варијабла: S/TDI, R<sup>2</sup>=0,967

Вредноста за R<sup>2</sup> во моделите на униваријантната анализа (Табели 5.15-5.31) беше висока, што значи дека поголемиот дел од варијансата за анализираните варијабли може да се објасни со независните променливи TSH, fT4, fT3, возраста и BMI вклучени во мерењата.

Со користење на општиот линеарен модел, мултиваријантна анализа, кога зависни променливи беа LVEDd, EF, E/A, E/e' sep., E/e' lat., MPS и GLS, а независни TSH, fT4, fT3, возраст и BMI се добија резултатите прикажани во табела 5.32.

**Табела 5.32.** Мултиваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони, возраст и ВМI врз ехокардиографските параметри

Извор на варијација	Зависни променливи	Сума на квадрати	df	F	p
Модел	LVEDd	173357,97 <sup>a</sup>	5	1199,85	0,000
	EF	315887,07 <sup>b</sup>	5	1352,08	0,000
	E/e' sep.	4225,95 <sup>c</sup>	5	216,15	0,000
	E/e' lat.	3170,97 <sup>d</sup>	5	270,77	0,000
	MPI	16,69 <sup>e</sup>	5	372,72	0,000
	GLS	3,16 <sup>f</sup>	5	565,75	0,000
	E/A	92,42 <sup>g</sup>	5	166,11	0,000
TSH	<b>LVEDd</b>	<b>165,95</b>	<b>1</b>	<b>5,74</b>	<b>0,019</b>
	<b>EF</b>	<b>321,23</b>	<b>1</b>	<b>6,87</b>	<b>0,011</b>
	E/e' sep.	7,35	1	1,88	0,174
	E/e' lat.	0,48	1	0,20	0,653
	<b>MPI</b>	<b>0,04</b>	<b>1</b>	<b>4,46</b>	<b>0,038</b>
	<b>GLS</b>	<b>0,01</b>	<b>1</b>	<b>6,36</b>	<b>0,014</b>
	E/A	0,26	1	2,34	0,130
fT4	<b>LVEDd</b>	<b>475,90</b>	<b>1</b>	<b>16,47</b>	<b>0,000</b>
	<b>EF</b>	<b>2288,58</b>	<b>1</b>	<b>48,98</b>	<b>0,000</b>
	E/e' sep.	0,06	1	0,02	0,900
	E/e' lat.	2,25	1	0,96	0,330
	<b>MPI</b>	<b>0,05</b>	<b>1</b>	<b>5,51</b>	<b>0,021</b>
	<b>GLS</b>	<b>0,04</b>	<b>1</b>	<b>33,28</b>	<b>0,000</b>
	<b>E/A</b>	<b>2,14</b>	<b>1</b>	<b>19,23</b>	<b>0,000</b>
fT3	<b>LVEDd</b>	<b>203,61</b>	<b>1</b>	<b>7,05</b>	<b>0,010</b>
	<b>EF</b>	<b>291,26</b>	<b>1</b>	<b>6,23</b>	<b>0,015</b>
	E/e' sep.	2,18	1	0,56	0,458
	E/e' lat.	0,65	1	0,28	0,601
	<b>MPI</b>	<b>0,04</b>	<b>1</b>	<b>4,97</b>	<b>0,029</b>
	<b>GLS</b>	<b>0,01</b>	<b>1</b>	<b>5,62</b>	<b>0,020</b>
	E/A	0,11	1	0,99	0,323
возраст	LVEDd	114,38	1	3,96	0,050
	EF	105,65	1	2,26	0,137
	<b>E/e' sep.</b>	<b>35,10</b>	<b>1</b>	<b>8,98</b>	<b>0,004</b>
	<b>E/e' lat.</b>	<b>15,34</b>	<b>1</b>	<b>6,55</b>	<b>0,012</b>
	MPI	0,00	1	0,48	0,491
	GLS	0,00	1	0,21	0,647
	<b>E/A</b>	<b>1,03</b>	<b>1</b>	<b>9,25</b>	<b>0,003</b>
ВМI	<b>LVEDd</b>	<b>574,09</b>	<b>1</b>	<b>19,87</b>	<b>0,000</b>
	<b>EF</b>	<b>352,90</b>	<b>1</b>	<b>7,55</b>	<b>0,007</b>
	<b>E/e' sep.</b>	<b>36,35</b>	<b>1</b>	<b>9,30</b>	<b>0,003</b>
	<b>E/e' lat.</b>	<b>15,98</b>	<b>1</b>	<b>6,82</b>	<b>0,011</b>
	<b>MPI</b>	<b>0,07</b>	<b>1</b>	<b>8,18</b>	<b>0,005</b>
	GLS	0,00	1	0,07	0,787
	E/A	0,12	1	1,09	0,300
грешка	LVEDd	2225,03	77		
	EF	3597,92	77		
	E/e' sep.	301,08	77		
	E/e' lat.	180,35	77		
	MPI	0,69	77		
	GLS	0,09	77		
	E/A	8,57	77		

a. R<sup>2</sup> = 0,987; b. R<sup>2</sup> = 0,988; c. R<sup>2</sup> = 0,929; d. R<sup>2</sup> = 0,943; e. R<sup>2</sup> = 0,958; f. R<sup>2</sup> = 0,972; g. R<sup>2</sup> = 0,910

TSH имаше статистички значајно, независното влијание врз LVEDd, EF, MPI и GLS. Слободниот T4 имаше статистички значајно, независното влијание врз LVEDd, EF, MPI, GLS и E/A. Слободниот T3 имаше статистички значајно,

независното влијание врз LVEDd, EF, MPI и GLS. Возраста имаше статистички значајно независно влијание врз LVEDd, E/e' sep., E/e'' lat. и E/A. Индексот на телесна маса имаше статистички значајно независното влијание врз LVEDd, EF, E/e' sep., E/e'' lat. и MPI (Табела 5.32).

Анализата во ехокардиографските параметри помеѓу контролната група и испитуваната група, при тоа елиминирајќи ги сите мажи и сите жени во менопауза е прикажана во табела 5.33.

**Табела 5.33.** Разлика во ехокардиографските параметри помеѓу контролната и испитуваната група после елиминирање на сите мажи и сите жени во менопауза

	Контролна група	Испитувана група	статистичка значајност
	n=24	n=38	
години	38,0±9,1	36,2±8,6	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,7 ±3,4	25,7 ±4,5	НС
BSA (m <sup>2</sup> )	1,76±0,15	1,78±0,18	НС
<b>TSH mU/L</b>	<b>1,67 ± 0,9</b>	<b>7,9 ± 1,7</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fT4 pmol/L</b>	<b>14,7 ± 2,2</b>	<b>12,2 ± 1,7</b>	<b>НС</b>
<b>fT3 pmol/L</b>	<b>4,9±1,2</b>	<b>4,3±1,1</b>	<b>p&lt;0,05</b>
LA area (cm <sup>2</sup> )	12,3±1,8	12,5±2,9	НС
LA (mm)	31,0±2,7	30,7±4,4	НС
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	24,1±4,1	21,6±5,2	НС
LVEDd (mm)	45,0±4,5	45±4,2	НС
LVED vol (ml <sup>3</sup> )	77,4±12,3	77,4±17,4	НС
LVES vol (ml <sup>3</sup> )	30,6±7,3	30,1±8,4	НС
EF (%)	63,1±2,3	61,7±4,5	НС
FS (%)	33,7±2,1	33,4±3,2	НС
IVS (mm)	10,2±1,1	10,5±1,0	НС
PW (mm)	8,5±1,2	8,3±1,3	НС
<b>E/A (m/sec)</b>	<b>1,30±0,35</b>	<b>1,09±0,28</b>	<b>p&lt;0,05</b>
DT(msec)	156,4±32,2	155,24±28,9	НС
<b>E/e' sep.</b>	<b>5,88±1,54</b>	<b>6,74±2,5</b>	<b>p&lt;0,05</b>
E/e' lat.	5,82±1,12	5,7±1,7	НС
E/e' average	5,85±1,24	6,23±1,9	НС
A dur (msec)	116,2±18,0	111,6±17,8	НС
Ar dur (msec)	86,5±14,8	85,8±14,8	НС
IVCT (msec)	59,6±11,7	60,3±12,9	НС
IVRT (msec)	66,7±9,0	60,4±13,6	НС
MPI	0,43±0,07	0,44±0,08	НС
d/s	1,24±0,12	1,22±0,16	НС
MR	6/24 (25%)	4/38 (10,5%)	НС*
Ao	0	0	НС*
перикардигис	3/24 (12,5%)	11/38 (28,9%)	НС*
<b>GLS (%)</b>	<b>-21,3%±1,7</b>	<b>-20,0±2,3</b>	<b>p&lt;0,05</b>
S/TDI (msec)	0,089±0,020	0,080±0,011	НС
Ar-A	19,73±9,4	23,4±12,4	НС

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти. НС- нема сигнификантност. \* хи-квадрат тест, Yates корекција.

После елиминирање на сите мажи и сите жени во менопауза во двете групи, пациентките со СкХ статистички значајно се разликуваа од здравите пациентки во следниве параметри: понизок E/A, повисок E/e' sep. и пониска негативна вредност на GLS (Табела 5.33). Овие резултати одат во прилог на почетни промени во дијастолната и лонгитудиналната функција на левата комора, односно до појава на латентна левовентрикуларна дисфункција

Со користење на општиот линеарен модел, мултиваријантна анализа, кога зависни променливи беа LVEDd, EF, E/A, E/e' sep., E/e' lat., MPS и GLS, а независни TSH, fT4, fT3, возраст, БМИ и менопауза се добија резултатите прикажани во табела 5.34.

По адастирање (прилагодување) според параметарот менопауза, се прикажа дека TSH, fT4 и fT3 ги афектираат истите варијабли (LVEDd, EF, MPI и GLS) и по земање во обзир на статусот менопауза (табела 5.34).

**Табела 5.34.** Мултиваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони, возраст, БМИ и менопауза врз ехокардиографските параметри

Извор на варијација	Зависни променливи	Сума на квадрати	df	F	p
Модел	LVEDd	173565,48 <sup>a</sup>	6	1089,71	,000
	EF	316271,31 <sup>b</sup>	6	1246,57	,000
	E/e' sep.	4242,23 <sup>c</sup>	6	188,67	,000
	E/e' lat.	3181,07 <sup>d</sup>	6	236,67	,000
	MPI	16,72 <sup>e</sup>	6	318,76	,000
	GLS	3,19 <sup>f</sup>	6	574,57	,000
	E/A	92,51 <sup>g</sup>	6	138,22	,000
TSH	<b>LVEDd</b>	<b>112,78</b>	<b>1</b>	<b>4,25</b>	<b>,043</b>
	<b>EF</b>	<b>220,22</b>	<b>1</b>	<b>5,21</b>	<b>,025</b>
	E/e' sep.	4,35	1	1,16	,284
	E/e' lat.	0,05	1	0,02	,886
	MPI	0,03	1	3,47	,056
	<b>GLS</b>	<b>0,00</b>	<b>1</b>	<b>4,55</b>	<b>,036</b>
	E/A	0,21	1	1,90	,172
ft4	<b>LVEDd</b>	<b>253,90</b>	<b>1</b>	<b>9,56</b>	<b>,003</b>
	<b>EF</b>	<b>1509,09</b>	<b>1</b>	<b>35,69</b>	<b>,000</b>
	E/e' sep.	1,16	1	0,31	,579
	E/e' lat.	0,15	1	0,07	,799
	MPI	0,03	1	2,86	,095
	<b>GLS</b>	<b>0,02</b>	<b>1</b>	<b>21,61</b>	<b>,000</b>
	<b>E/A</b>	<b>1,65</b>	<b>1</b>	<b>14,81</b>	<b>,000</b>
ft3	<b>LVEDd</b>	<b>175,16</b>	<b>1</b>	<b>6,60</b>	<b>,012</b>
	<b>EF</b>	<b>245,37</b>	<b>1</b>	<b>5,80</b>	<b>,018</b>
	E/e' sep.	3,07	1	0,82	,368
	E/e' lat.	0,34	1	0,15	,699
	<b>MPI</b>	<b>0,04</b>	<b>1</b>	<b>4,55</b>	<b>,036</b>
	<b>GLS</b>	<b>0,00</b>	<b>1</b>	<b>5,35</b>	<b>,023</b>
	E/A	0,10	1	0,86	,356
возраст	<b>LVEDd</b>	<b>313,52</b>	<b>1</b>	<b>11,81</b>	<b>,001</b>
	<b>EF</b>	<b>442,06</b>	<b>1</b>	<b>10,45</b>	<b>,002</b>
	<b>E/e' sep.</b>	<b>49,87</b>	<b>1</b>	<b>13,31</b>	<b>,000</b>
	<b>E/e' lat.</b>	<b>25,24</b>	<b>1</b>	<b>11,27</b>	<b>,001</b>
	MPI	0,00	1	0,47	,496
	<b>GLS</b>	<b>0,01</b>	<b>1</b>	<b>10,66</b>	<b>,002</b>
	E/A	0,27	1	2,41	,125
БМИ	<b>LVEDd</b>	<b>555,47</b>	<b>1</b>	<b>20,92</b>	<b>,000</b>
	<b>EF</b>	<b>333,33</b>	<b>1</b>	<b>7,88</b>	<b>,006</b>
	<b>E/e' sep.</b>	<b>35,04</b>	<b>1</b>	<b>9,35</b>	<b>,003</b>
	E/e' lat.	15,30	1	6,83	,011
	<b>MPI</b>	<b>0,07</b>	<b>1</b>	<b>8,11</b>	<b>,006</b>
	GLS	0,00	1	0,04	,852
	E/A	0,12	1	1,04	,312
менопауза	<b>LVEDd</b>	<b>207,52</b>	<b>1</b>	<b>7,82</b>	<b>,007</b>
	<b>EF</b>	<b>384,23</b>	<b>1</b>	<b>9,09</b>	<b>,003</b>
	<b>E/e' sep.</b>	<b>16,28</b>	<b>1</b>	<b>4,34</b>	<b>,041</b>
	<b>E/e' lat.</b>	<b>10,10</b>	<b>1</b>	<b>4,51</b>	<b>,037</b>
	MPI	0,03	1	2,90	,092
	<b>GLS</b>	<b>0,02</b>	<b>1</b>	<b>17,37</b>	<b>,000</b>
	E/A	0,09	1	0,81	,370
грешка	LVEDd	2017,51	76		
	EF	3213,69	76		
	E/e' sep.	284,81	76		
	E/e' lat.	170,25	76		
	MPI	0,66	76		
	GLS	0,07	76		
	E/A	8,48	76		

a. R<sup>2</sup> = 0,988; b. R<sup>2</sup> = 0,989; c. R<sup>2</sup> = 0,932; d. R<sup>2</sup> = 0,945; e. R<sup>2</sup> = 0,959; f. R<sup>2</sup> = 0,977; g. R<sup>2</sup> = 0,909

## 6. ДИСКУСИЈА

Во оваа проспективна студија го испитувавме влијанието на СкХ и ефектот од неговото лекување врз липидниот статус, артерискиот крвен притисок, систолната и дијастолна функција на левата комора. Резултатите покажуваат дека СкХ придонесува до хиперхолестеролемија и зголемување на атерогените количници вкупен холестерол/HDL-C и LDL-C/HDL-C, кои се реверзибилни после тироидна супституциона терапија. Исто така СкХ придонесува до промени во големината и структурата на тироидната жлезда, кои се делумно реверзибилни после тироидна супституциона терапија. Супклиничкиот хипотироидизам придонесува до суптилни промени во дијастолната и систолната, глобална и лонгитудинална функција на левата комора кои се реверзибилни после тироидна супституциона терапија.

### 6.1. Осврт на резултатите од студијата

#### 6.1.1. Супклинички хипотироидизам и општите карактеристики на пациентите

Помеѓу анализираните групи индексот на телесна маса беше сличен, без статистичка значајност. И покрај тоа што се знае дека L-тироксинот го забрзува метаболизмот, немаше статистички значајна разлика во индексот на телесна маса пред и после терапијата. Сепак после 5 месечната терапија се следи редукција во индексот на телесна маса. Можеби е потребен подолготраен третман за да оваа разлика има статистичка значајност.

Претходни истражувања потврдуваат дека и пациентите со СкХ имаат симптоми. Една од поголемите студии<sup>34</sup> која систематски ги истражувала симптомите кај пациенти со СкХ во споредба со здрава контролна група е Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Студијата забележала разлика во симптомите, спроведувајќи прашалник на 25862 лица. Tromso студија<sup>37</sup> користејќи сличен прашалник пронашла разлика во симптомите меѓу 154 здрави лица и 89 лица со СкХ со TSH меѓу 5-10mU/L.



Швајцарска студија<sup>33</sup> пронашла 24% застапеност на типични симптоми на хипотироидизам кај лица со СкХ. Оваа студија пронајде застапеност од 17,3%. При тоа, пациентите со СкХ имаа тројно повеќе симптоми типични за хипотироидизам во споредба со контролната група. TSH статистички значајно позитивно корелираше со процентуалната застапеност на симптоми за хипотироидизам. Значи колку е повисок TSH, толку се позастапени симптомите. Teixeira и сор.<sup>145</sup> исто така пронашле позитивна корелација меѓу TSH и симптомите, но за разлика од резултатите во оваа студија, терапијата не довела до значајно подобрување. Во Кохрановата датабаза<sup>39</sup>, која анализираше влијание на терапијата со L-тироксин врз квалитетот на живот и симптомите, поголем е бројот на студии кои не прикажуваат значајно подобрување. Но, студиите на Jorde и сор.<sup>37</sup>, Bianchi и сор.<sup>146</sup> и Gulseren и сор.<sup>147</sup> прикажуваат статистички значајно подобрување на когнитивната функција и подобар квалитет на живот. Најчеста тегоба која исчезнувала со терапија бил заморот.<sup>128,148</sup> Студиите кои не пронашле подобрување во симптоматологијата после терапија со L-тироксин најчесто опфаќаат повозрасна популација.<sup>128,148</sup> Во ова истражување од клинички аспект значајна е редукцијата на симптомите после 5 месечна тироидна супституциона терапија. Најчесто застапен симптом беше заморот. Процентуалната застапеност на симптоми кај пациентите со СкХ после терапијата е дури помал од оној на контролната група. Анализата на застапеноста на симптоми и знаци на хипотироидизам кај пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ , прикажа статистички значајна редукција после тироидна супституциона терапија. Од последново може да се заклучи дека симптомите на кои се пожалиле пациентите со СкХ, иако во најголем дел неспецифични за хипотироидизам, бележат евидентна редукција после 5 месечна терапија. Ова ја оправдува примената на тироидна супституциона терапија кај СкХ, дури и кај пациентите со СкХ со пониски вредности на TSH. Односно и пациентите со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  имаат беневит од тироидна супституциона терапија. Секако во интерпретацијата на овие резултати треба да се земе во предвид дека оваа студија беше спроведена во терцијална здравствена институција, што можеби влијае да процентуалната застапеност на тегобите кај пациентите со СкХ е поголема. Но, сигурно не влијае и врз значајното намалување на симптомите после тироидната супституциона терапија.

### 6.1.2. Супклинички хипотироидизам и тироидни антитела

Познато е дека тироидните антитела можат да се најдат и кај здрави, еутироидни лица. Но, сепак преваленцијата на присутни анти-ТРО и анти-Тg антитела во нашата студија беше статистички значајно повисока во испитуваната група (71,2%, наспроти 10%, и 66% наспроти 20%, соодветно  $p < 0,0001$ ). Застапеноста на анти-ТРО и анти-Тg антителата во контролната група, одговара на веќе познатата застапеноста на тироидните антитела во општата популација. Очигледна е поголемата сензитивност и специфичност за анти-ТРО антителата во однос на анти-Тg антителата. Овој резултат е во согласност со она што до сега се знае за тироидните антитела. Големата преваленција на присутни антитела кај испитуваната група во ова истражување говори за автоимуна етиологија на СкХ, како најчеста етиологија. Оваа голема зачестеност на позитивни антитела кај испитуваната група ја оправдува терапијата со L-тироксин.

Присуството на тироидни антитела се смета за одговорно за хронична инфламација, односно предизвикување на ендотелна дисфункција, која води до атеросклероза. Сепак, мета анализа<sup>149</sup> која опфаќа трудови од 1950 до 2011 година не покажала поврзаност помеѓу тироидните антитела и појавата на кардиоваскуларни настани. Во ова истражување не беше анализирана ендотелната функција кај СкХ, зошто основниот акцент беше ставен на влијанието на СкХ врз левовентрикуларната систолна и дијастолна функција.

Процентуалната застапеност на тироидните антитела пред и после тироидна супституциона терапија статистички значајно не се разликуваше. Ова е во согласност со она што досега се знае. Тироидните антитела не исчезнуваат кај пациентите со автоимуна етиологија на СкХ. Можно е само намалување на нивниот титар со терапија. Така во ова истражување забележивме статистички значајно намалување во просечната вредност на тироидните антитела кај пациентите со СкХ после терапија.

### **6.1.2. Супклинички хипотироидизам и ултрасонографски карактеристики на тироидната жлезда**

Намалената тироидна ехогеност на ултразвук се смета за ран маркер за намалена тироидна функција. Marcossi и сор.<sup>44</sup> ја следеле на ултрасонографија 18 месеци тироидната жлезда кај здрави лица. Сите кои во овој период развиле одреден степен на хипотироидизам уште на првиот преглед имале намалена ехогеност. Во ова истражување 91,9% од пациентите со СкХ поставени на тироидна супституциона терапија имаа намалена ехогеност, значително повеќе од 6,6% кај контролната група. Со цел да се проследи евентуалното подобрување во структурата на тироидната жлезда, ехогеноста беше гардуирана според тежината во 3 подгрупи. Иако немаше статистичка значајност во процентот на лица со намалена ехогеност пред и после терапијата со L-тироксин, сепак постоеше статистички значајна разлика во процентот на лица со значајно намалена ехогеност. После тироидна супституциона терапија процентот на пациенти со значајно намалена ехогеност беше статистички значајно намален. Како ехогеноста е во директна корелација со присуството на тироидни антитела, намалувањето на нивниот титар со терапија веројатно води до намалено оштетување на тироидната структура што се отчитува со подобрена ехогеност на ултразвук. Но, сепак процентуалната застапеност на хипоехогеноста предничи во однос на процентуалната застапеност на позитивни тироидни антитела кај пациентите со СкХ. Исто така процентуалната застапеност на хипоехогеност беше помала во однос на процентуалната застапеност на позитивни тироидни антитела кај контролната група. Ова говори во прилог на поголема сензитивност и специфичност на тироидната ултрасонографија во однос на тироидните антитела во детекција на СкХ. Потврда за ова прикажува и друга студија. Хипоехогеноста или нехомогена тироидна жлезда на ултразвук се јавила пред да се појават тироидните антитела во циркулацијата.<sup>150</sup> Така денес, хипоехогеноста може да се користи за потврда на автоимуната етиологија на болеста уште пред да се појават позитивни тироидни антитела.

Пациентите со СкХ имаа статистички значајно поголем тироиден волумен во однос на контролната група и истиот се покажа реверзибилен после тироидна супституциона терапија. Од клинички аспект значајно е тоа што

тироидниот волумен беше статистички значајно поголем во споредба со контролната група и кај пациентите со СкХ и  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  и уште повеќе истиот значајно се намали после терапијата. Последново го оправдува третманот на СкХ со L-тироксин кај пациенти со ниски вредности на TSH, а во присуство на струма.

### 6.1.2. Супклинички хипотироидизам и артериски крвен притисок и пулс

Пациентите со СкХ имаа статистички значајно повисоки вредности за систолен крвен притисок. Ова е во согласност со мета анализа објавена во 2014 година која опфаќа анализа на 20 студии и пронашла благо зголемување на систолниот крвен притисок.<sup>140</sup> Но, систолниот крвен притисок немаше значајно намалување после 5 месечната еутироидна терапија. Можеби разликата на почетокот се должи на разликата во возраста и БМИ помеѓу испитуваната и контролната група. Имено испитуваната група имаше поголем БМИ и беше повозрасна од контролната група, иако таа разлика немаше статистичка значајност. Од друга страна пак, пациентите со СкХ кои не добија терапија со L-тироксин исто така имаа статистички значајно повисока вредност за систолниот крвен притисок во однос на контролната група, а без статистички значајна разлика во однос на испитуваната група. Сепак групата на пациенти со СкХ кои не добија терапија беше премногу мала, за да оваа разлика ја препишеме на СкХ. Во прилог на тоа говори и фактот дека немаше значајно намалување на систолниот крвен притисок после терапијата со L-тироксин, што од друга страна пак, не значи дека после подолго следење на овие пациенти нема да се намали статистички значајно вредноста на систолниот крвен притисок. Охрабрувачки во прилог на последната констатација оди статистички значајната корелација која се покажа помеѓу TSH и fT4 со систолниот крвен притисок. Ако се земе во предвид дека просечната вредност на систолниот крвен притисок во испитуваната група од  $123,3 \pm 16,4 \text{ mmHg}$  е нормална вредност за систолен крвен притисок, веројатно тироидната супституциона терапија нема клиничко значење во намалување на вредноста на систолниот крвен притисок.

Неколку студии пронашле статистички значајна разлика во систолниот крвен притисок споредувајќи пациенти со СкХ и здрава популација. Во Whickham студијата,<sup>4</sup> просечниот систолен крвен притисок кај жени со СкХ бил

значајно повисок отколку кај здрави жени (149mmHg, наспроти 138mmHg,  $p < 0,01$ ). Просечната вредност на систолниот крвен притисок кај контролната група во оваа студија од  $112,5 \pm 8,6$  mmHg во споредба со претходната студија говори за подобра селекција на лицата во контролната група. Duan и сор.<sup>133</sup> утврдиле статистички значајна разлика во висината на систолниот крвен притисок исто така само кај жени. Постоела и корелација помеѓу TSH и крвниот притисок. Мета анализа објавена во 2011 година прикажува асоцираност на СкХ со систолниот и дијастолниот крвен притисок. Присуството на 2-ца мажи во испитуваната група на ова истражување, која пак беше соодветна на контролната група сметаме дека нема битно влијание врз нашите резултати.

Спротивно на нив, голема пресечна студија,<sup>134</sup> која опфатила 105 лица со СКХ и 1856 здрави лица, покажала дека нема разлика во просечните вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок. До слични заклучоци дошле и други студии кои испитувале повозрасна популација<sup>118, 151, 152</sup> и популационо-базирани студии.<sup>153, 154</sup>

Просечната вредност на дијастолниот крвен притисок немаше статистички значајна разлика помеѓу трите групи, ниту пак после тироидната супституциона терапија кај испитуваната група. Од ова може да се заклучи дека СкХ нема значајно влијание врз висината на артерискиот крвен притисок, за разлика од она што веќе се знае за клинички манифестниот хипотироидизам. Затоа и не се очекува намалување на вредностите на истиот после тироидна супституциона терапија.

Идентично на нашите резултати Nagasaki и сор.<sup>141</sup> и Razvi и сор.<sup>128</sup> не покажале статистички значајна разлика во висината на систолниот и дијастолниот крвен притисок, кај вкупно 195 пациенти со СкХ, пред и после третман со L-тироксин.

Артерискиот пулс во испитуваната група, иако во референтни граници, се покажа статистички значајно понизок од истиот во контролната група. Уште повеќе истиот статистички значајно порасна после тироидната супституциона терапија. Овие промени се во согласност со познатиот механизам на дејство на тироидните хормони. Од клинички аспект е значајно дека зголемувањето на артерискиот пулс после терапијата е повторно во референтни граници  $77,1 \pm 9,9$ /минута. Истиот е многу близу до просечниот артериски пулс кај контролната група  $76,4 \pm 9,1$ /минута. Кај ниту еден од пациентите после

терапијата не беше регистрирана тахикардија, ниту аритмија, што говори за безбедната примена на L- тироксин кај СкХ.

### 6.1.2. Супклинички хипотироидизам и липиден профил

Помеѓу трите групи, статистички значајна разлика во липидниот профил единствено имаше помеѓу испитуваната и контролна група во вкупниот холестерол, LDL-C и атерогените количници вкупен холестерол/HDL-C и LDL-C/HDL-C. Останатите параметри од липидниот профил бележеа повисоки вредности кај испитуваната група во однос на контролната група, но без статистичка значајност. Литературните податоци ги потврдуваат нашите резултати. Неколку претходни пресечни студии прикажуваат асоцијација на СКХ со хиперхолестеролемија.<sup>124, 155</sup> Така, Efstathiadou и сор.<sup>156</sup> докажале статистички значајна разлика само во вредностите на вкупниот холестерол и LDL-C. Петта Tromso студија,<sup>123</sup> прикажува асоцијација помеѓу СКХ и вкупниот холестерол, но не и со LDL-C и триглицеридите кај женската популација со СКХ. Понова проспективна студија пронашла значајно зголемување на вредностите на вкупниот холестерол, LDL-C и триглицеридите.<sup>157</sup> Имајќи ја во предвид просечната возраст на испитуваните пациенти во оваа студија од околу 43 години, може да се каже дека во голема мера се елиминира влијанието на факторот возраст. Факторот возраст сигурно влијае адитивно врз СкХ, зголемувајќи ги вредностите на липидите.

Резултатите прикажаа статистички значајана позитивна корелација меѓу TSH и вкупниот холестерол. Голема пресечна студија<sup>158</sup> прикажува дека со зголемување на TSH за 1 mU/L, вкупниот холестерол расте за 0,09 mU/L. Студиите прикажуваат дека оваа корелација е поизразена кај жени. Во оваа студија застапеноста на мажите во испитуваната и контролната група е соодветна, а во испитуваната група беа вклучени само 3 мажи, од кои еден во понатамошното следење беше исклучен. Така, не очекуваме процентуалната застапеност од 3,5% да има значително влијание врз резултатите.

Поврзаноста помеѓу вкупниот холестерол и LDL-C со кардиоваскуларните заболувања е добро позната. Голема студија пресметала дека ризикот за кардиоваскуларните заболувања се намалува за 15-20% со 10%

намалување на LDL-C.<sup>159, 160</sup> Две мета анализи прикажуваат бенефит од терапијата со L-тироксин врз липидниот профил кај пациенти со СкХ.<sup>7, 28</sup>

Неколку мали, рандомизирани, контролирани студии потврдуваат значајна редукција во вкупниот холестерол и LDL-C после терапија со тироксин.<sup>50, 129, 130, 161</sup>

Agem и Patsch<sup>162</sup> прикажуваат редукција на LDL-C и количникот вкупен холестерол/HDL-C после терапија со левотироксин, кај пациенти со просечен TSH од 16,6 mU/L. Очекувано е да во студиите каде просечната вредност на TSH е над 10 mU/L да се добијат повисоки вредности за липидните параметри. Кај оваа група на пациенти студиите потврдуваат посилен ефект на тироидната супституциона терапија врз липидните параметри. Во оваа студија просечната вредност на TSH е под 10, односно само 5 пациенти имаа вредности повисоки од 10 mU/L (10,1; 10,5; 10,6; 10,7; и 18,2 mU/L), а сепак се добијат статистички значајно повисоки вредности на липидите и нивна значајна редукција после терапијата, што говори во прилог на влијанието на СкХ врз липидниот профил. Мета анализа<sup>28</sup> која опфаќа опсервациони и рандомизирани студии заклучила дека терапијата со L-тироксин кај СкХ довела до намалување на вкупниот холестерол за 0,20 mmol/L, LDL-C за 0,26 mmol/L, без промени во нивото на триглицеридите. Meier и сор.<sup>50</sup> прикажуваат намалување од 0,24 mmol/L во вкупниот холестерол и 0,33 mmol/L во LDL-C после 12 месечна терапија со L-тироксин. Слично Caraccio и сор.<sup>129</sup> прикажуваат просечно намалување од 0,47 mmol/L и 0,41 mmol/L за вкупниот холестерол и LDL-C, соодветно кај пациенти со СкХ со вредност на TSH под 10 mU/L. Во една рандомизирана, двојно слепа студија која вклучила 100 пациенти со стабилен СкХ, терапијата со L-тироксин значајно го намалила серумското ниво на вкупен холестерол и LDL-C.<sup>128</sup>

Ова е во согласност со резултатите од оваа студија. Терапијата после 5 месечна еутироидна состојба доведе до намалување на вкупниот холестерол за 0,29 mmol/L, LDL-C за 0,25 mmol/L и зголемување на HDL-C за 0,10 mmol/L, без статистички значајна промена во нивото на триглицеридите. Овие разлики може да се должат на различниот период на следење на пациентите. Можеби подолготрајната терапија со L-тироксин доведува до позначајна редукција во липидните параметри. Исто така се следеше и статистички значајна редукција во атерогените количници. Денес, зголеменото ниво на количник вкупен холестерол/HDL-C и LDL-C/HDL-C се користат како индекс за зголемен ризик

од атеросклероза. Според нашите резултати СкХ го зголемува ризикот за атеросклероза и истиот ризик се намалува после тироидна супституциона терапија.

При поделба на пациентите во испитуваната група според вредноста на TSH, само кај пациентите со  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$  после 5 месечна терапија, се забележи статистички значајна разлика во вкупниот холестерол, LDL-C и количникот вкупен холестерол/HDL-C. Иако овие параметри беа пониски после 5 месечната терапија и кај пациентите со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ , сепак таа разлика не се покажа статистички значајна. Причината за ова можеби се должи на малата група на пациенти со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ , краткото следење од само 5 месеци или повисоката просечна вредност на TSH после 5 месеци, во однос на групата со  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$  ( $2,4 \pm 0,7$ , наспроти  $2,1 \pm 1,0 \text{ mU/L}$ ). Доколу оваа група бележи поголем број на пациенти или анализите се повтореа после 12 месеци, можеби разликата ќе беше статистички значајна. Исто така, статистички значајната позитивна корелација на TSH со вкупниот холестерол ја потврдува можноста да при пониски вредности на TSH, после 5 месечната терапија, кај пациентите во групата со почетна вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ , разликата во липидните параметри пред и после терапија добие статистичка значајност. Односно, можеби поагресивно намалување на TSH и во оваа група на пациенти ( $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ ) ќе придонесе до статистички значајна разлика во липидите.

Малиот број на пациенти во групата со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  можеби е одговорна и за повисоките вредности на липидите, во споредба со групата со  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$ . Не постоењето на статистички значајна разлика во ниту еден од параметрите помеѓу пациентите со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  и  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$  говори во прилог на оправданост за вклучување на тироидна супституциона терапија и кај пациенти со СкХ при пониски вредности на TSH. Овде мора да го напоменеме фактот дека вклучувањето на тироидната супституциона терапија при пониски вредности на TSH, не смее да зависи само од вредноста на TSH, но и од присуството на други параметри (пример: клиничка слика, тироидни антитела, струма), како што впрочем беше направено во оваа студија. До слични резултати дошол Walsh и сор.<sup>50</sup> во својата Busselton студија. Тие пронашле сигнификантно зголемување на вкупниот холестерол само кај лица со СкХ со вредност на  $TSH < 10,0 \text{ mU/L}$ , а не и при повисоки вредности на TSH. Оваа разлика ја објаснуваат со разликата во бројот на анализирани пациенти во двете



групи,  $TSH \geq 10,0 \text{ mU/L}$  и  $TSH < 10,0 \text{ mU/L}$ . Во ова истражување поделбата беше направена за пониски вредности на TSH поради две причини. Првата, само 5 пациенти имаа вредност на  $TSH \geq 10,0 \text{ mU/L}$ . Втората, претходна анализа на друга група пациенти со СкХ, прикажа дека и пациентите со вредност на TSH, помеѓу 7-10 mU/L, имаат ризик за атеросклероза исто како и пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \geq 10,0 \text{ mU/L}$ .<sup>12</sup>

Линеарната регресиона анализа само уште еднаш ја потврди поврзаноста на тироидните хормони со липидите. Слободниот T4 и fT3 имаа независно влијание од возраста врз вкупниот холестерол, а fT3 врз LDL-C. TSH имаше независно влијание врз HDL-C. Овие резултати ја оправдуваат примената на L-тироксин кај пациенти со СкХ и при пониски вредности на TSH од 10,0 mU/L.

Анализата помеѓу испитуваната и контролната група после елиминирање на сите жени во менопауза и сите мажи од двете групи, прикажа скоро идентични резултати, како и со нивно вклучување. Единствено не постоеше статистички значајна разлика во LDL-C. Ако ги споредиме просечните вредности во двете групи, испитувана и контролна, со и без жените во менопауза и мажите ( $2,9 \pm 0,8$  наспроти  $3,4 \pm 1,0$  и  $2,88 \pm 0,6$ , наспроти  $3,3 \pm 0,6 \text{ mmol/L}$ , соодветно), се согледува дека разликата во резултатите е речиси идентична. Не постоењето на статистички значајна разлика во LDL-C после елиминација на сите жени во менопауза и сите мажи најверојатно се должи на помалата група на споредувани пациенти. Ова го потврдува влијанието на СкХ врз параметрите за атеросклероза, независно од полот и возраста. Сигурно дека возраста влијае адитивно со СкХ врз параметрите за атеросклероза.

## 6.1.2. Супклинички хипотироидизам и левовентрикуларна систолна и дијастолна функција

### 6.1.2.1. Осврт на резултатите од конвенционалната M-mode ехокардиографија

Во ова истражување ехокардиографските параметри на левовентрикуларната морфологија кај СкХ статистички значајно не се разликуваа од истите кај контролната група. До идентични резултати дошле и други студии.<sup>80, 98, 104, 112, 163, 164</sup>

Во епидемиолошката Tromso студија на Iqbal и сор.,<sup>103</sup> која вклучува 2035 лица, поделени според висината на TSH во 3 групи, не постоела разлика во конвенционалните ехокардиографските параметри помеѓу контролната група и лица со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ .

За параметрите на левовентрикуларната морфологија, Пис и сор.<sup>105</sup> прикажале статистички значајно подебел IVS и PW кај пациенти со СкХ во споредба со контролна група, без нивна реверзибилност после тироидна супституциона терапија. Biondi и сор.<sup>78</sup> исто така не нашле разлика во параметрите на левовентрикуларната морфологија, иако подоцна прикажале левовентрикуларна дијастолна дисфункција. Ergun и сор.<sup>99</sup> исто така не прикажале разлика во LA, LVEDd, LVEDs, EF, освен во IVS и PW, кои биле реверзибилни на тироидна супституциона терапија. Karabag и сор.<sup>113</sup> прикажуваат разлика само во дебелината на PW. Останатите параметри: LVEDD, LVESD, IVS, LA, EF статистички значајно не се разликувале. Овие параметри (IVS и PW) укажуваат на постоење на концентрично ремоделирање на левата комора кај СкХ. А концентричното ремоделирање е прекурзор на вентрикуларната хипертрофија. За разлика од нив, во ова истражување овие 2 параметри статистички значајно не се разликуваа кај контролната и испитуваната група. Дебелината на интервентрикуларниот септум беше поголема кај пациентите со СкХ, но без статистички значајни промени после терапијата. Дебелината на интервентрикуларниот септум беше поголема и кај пациентите со СкХ со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  во споредба со контролната група и повторно немаше промени после терапијата.

Претходни студии прикажуваат нарушување во левовентрикуларната дијастолна функција, како примарно нарушување кај СкХ.<sup>80, 98, 99, 104-106, 109, 113</sup> Оценето било преку пролонгираната миокардна релаксација и нарушеното рано полнење на левата комора. Нарушувањето во левовентрикуларното полнење води до зголемување на LA. Денес, се знае дека со влошување на дијастолната функција и намалување на контрактилноста на LA се намалува придонесот на LA во полнењето на левата комора. Во тек на дијастола LA е директно предиспонирана на лево-коморниот притисок, кој се зголемува кога лево-коморната функција е нарушена. Така, зголемување на левовентрикуларниот притисок на полнење го зголемува лево атријалниот притисок, кој води до лево атријална дилатација, а тоа пак води до дијастолна дисфункција. Во ова истражување немаше разлика во LA area, димензиите на LA и LAVI. Истите не се променија ниту после тироидната супституциона терапија. Така, оваа студија не прикажа ремоделирање на LA кај СкХ.

Во ова истражување иако немаше разлика во морфолошките параметри на левата комора, сепак после 5 месечната терапија, се забележи статистички значајно зголемување во EF, а намалување во LVEDd. Во моментот на поставување на дијагнозата СкХ, разликата во EF од 1,2 % (62,8 наспроти 61,6%) беше премала за да добие статистичка значајност. Сепак после 5 месечната терапија се следи зголемување во EF за 1,3%, односно 62,9±3,9%, што преставува идентична вредност како и кај контролната група. Ова може да се интерпретира како враќање на EF во нормални вредности кај пациенти со СкХ после примање на тироидна супституциона терапија. Sunbul и сор.<sup>116</sup> исто така не прикажуваат статистички значајна разлика во EF кај пациенти со СкХ во споредба со контролна група. Ilic и сор.<sup>105</sup> прикажале статистички значајна разлика во EF помеѓу СкХ и контролна група (63±4 наспроти 65±5%, p<0,05 соодветно). Иако разликата е само 2%, сепак истата се покажала како статистички значајна. Оваа case-control студија анализираше 45 лица со СкХ, наспроти 35 здрави волонтери. После 1 годишна терапија со L-тироксин EF имала статистички значаен пораст, со вредност идентична на онаа од контролната група. Овие резултати се слични на резултатите од ова истражување. Сепак почетната разлика во EF е помала од онаа во студијата на Ilic и сор.<sup>105</sup> Битно е да се спомене дека сите студии кои ја анализираат EF кај пациенти со СкХ имаат нормални вредности за EF. Секако наодот на пониска

вредност во однос на контролната група зборува за влијанието на СкХ врз систолната функција, а како СкХ е почест кај повозрасната популација, можно е СкХ да биде одговорен за појава на пониски вредности на EF со стареењето.

Анализата на EF и FS при поделбата на пациентите според висината на TSH прикажа дека кај пациентите со пониска почетна вредност на TSH, полесно се подобрува LV систолна функција. Односно, оние со пониска почетна вредност на TSH не се разликуваа во EF и FS, во однос на оние со повисока почетна вредност на TSH, но после терапијата оние со пониска почетна вредност на TSH имаа статистички значајно зголемување на EF и FS. Повторно мора да потенцираме дека вредностите на EF и FS беа во референтните граници кај пациентите со СкХ, и пред и после терапијата.

За да го елиминираме влијанието на возраста и менопаузата, одделно беше направена анализа после елиминирање на сите жени во менопауза и сите мажи од контролната и испитуваната група. Анализата не покажа статистички значајна разлика во EF, дури разликата помеѓу двете групи беше поголема за сметка на повисоката вредност на EF во контролната група ( $63,1 \pm 2,3$  наспроти  $61,7 \pm 4,5\%$ ). Вредноста на EF во испитуваната група и по елиминирање на повозрасната популација порасна само за 0,1%. Ова го потврдува влијанието на СкХ врз EF, независно од возраста. После ацестирање за параметарот менопауза, тироидните хормони повторно имаа независно влијание врз EF. Исто така и споредбата на ехокардиографските параметри помеѓу контролната група и пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  прикажа речиси идентични резултати, како и пред поделбата врз основа на TSH. Во контекст на последново се резултатите од корелациите. Корелациите потврдуваат статистички значајна негативна корелација на EF со TSH, а позитивна со fT4 и fT3. Значи колку е поголема вредноста на TSH, толку е пониска EF. Колку се пониски вредностите на fT4 и fT3, толку е пониска EF. И покрај тоа што кај СкХ, вредностите на fT4 и fT3 се нормални, сепак беа статистички значајно пониски кај испитуваната група во однос на контролната група. Најсилна потврда за влијанието на СкХ врз EF прикажа мултиваријантната анализа. Според неа, TSH но и fT4 и fT3, имаа статистички значајно независно влијание врз висината на EF. Така, СкХ придонесува до пониски, иако нормални вредности на EF, кои се реверзибилни после тироидна супституциона терапија.

Biondi и сор.<sup>78</sup> не прикажале значајна разлика во LVEDd кај СкХ, наспроти контролна група, без значајно подобрување после 6 месечна еутироидна терапија. Аксакоун и сор.<sup>102</sup> во својата case-control студија прикажале статистички значајно повисоки вредности на LVEDd и LVEDs кај пациенти со СкХ, наспроти контролна група. Истите параметри не се анализирани после тироидна супституциона терапија. Од останатите параметри кои ја проценуваат морфологијата на левата комора, во последната спомената студија, не постоела разлика. Сепак бројот на анализирани пациенти во оваа студија е премногу мал, 23 наспроти 25 учесници. Во студијата на Ilic и сор.<sup>105</sup> исто така немало разлика во LVEDd помеѓу лица со СкХ и контролна група. Yazici и сор.<sup>104</sup> анализирајќи 45 пациенти со СкХ, наспроти 29 здрави волонтери не прикажуваат разлика во ниту еден од морфолошките параметри, иако сите параметри се подобриле после 6 и 12 месечна тироидна терапија. Сепак разликата пред и после терапија не била доволно голема за да се добие статистичка значајност. Во ова истражување LVEDd статистички значајно се подобри после терапијата. Можно е промените во параметарот LVEDd да се одговорни за промените во EF. Мултиваријантната анализа покажа дека TSH, fT4 и fT3 имаат независно влијание врз LVEDd, што го потврдува влијанието на СкХ врз LVEDd.

Параметрите LVEDvol и LVESvol во испитуваната група, кои ја проценуваат дијастолната функција, во ова истражување, не се разликуваат од контролната група, ниту имаат статистички значајна разлика после 5 месечната еутироидна состојба. До исти резултати доаѓаат и претходни студии.<sup>78, 105, 113</sup>

Кај ниту еден од пациентите од испитуваната група не се регистрираше вредност на EF помала од 55%. Ова укажува дека СкХ сам по себе, без присуство на други ризик фактори не придонесува до срцева слабост. Промените во систолната функција се суптилни и може да се влошат при присуство на други ризик фактори или во случај на нелекување на СкХ и негова прогресија кон манифестен хипотироидизам. Сепак, подобрувањето во вредностите на EF после тироидна супституциона терапија го потврдува влијанието на тироидните хормони врз глобалната систолна функција.

### 6.1.2.2. Осврт на резултатите од трансмитралниот проток

Резултатите од Доплер анализата на трансмитралниот проток прикажуваат дијастолна дисфункција кај пациентите со СкХ во однос на контролната група. Ова е прикажано преку статистички значајно помалиот количник Е/А кај испитуваната група во однос на контролната група ( $1,03 \pm 0,29$ , наспроти  $1,26 \pm 0,36$ ). Количникот Е/А се смета за сензитивен параметар за дијастолна дисфункција. Разликата во Е/А беше значајна и при споредба на пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  во однос на контролната група. После 5 месечна еутироидна состојба, количникот Е/А не се зголеми значајно, од  $1,03 \pm 0,29$  на  $1,09 \pm 0,34$ . Можеби е потребно подолга еутироидна состојба за да овој параметар се зголеми значајно или пак поагресивно намалување на вредноста на TSH. Имено TSH имаше просечна вредност од  $2,8 \pm 2,6 \text{ mU/L}$  на крајот од истражувањето. Во студијата на Yazici и sor.<sup>104</sup> количникот Е/А бил статистички значајно понизок кај пациенти со СкХ во споредба со контролна група ( $1,19 \pm 0,18$  наспроти  $1,34 \pm 0,17$ ). Во истата студија, количникот значајно се зголемил после 6 месечна еутироидна состојба ( $1,27 \pm 0,18$ ) и продолжил да се зголемува и после 12 месечна еутироидна состојба ( $1,33 \pm 0,19$ ). Истиот добил нормални вредности дури после 1 година од терапијата. До слични резултати дошле Monzani и sor.<sup>79</sup> и Biondi и sor.<sup>78</sup> Во студијата на Monzani и sor.<sup>79</sup> почетните вредности не се разликувале ( $1,3 \pm 0,3$  наспроти  $1,4 \pm 0,4$ ). Исто така не постоела разлика ниту после 6 месечна терапија со L-тироксин. Разликата била значајна дури после 1 година. Во студијата на Biondi и sor.<sup>78</sup> постоела статистички значајна разлика и во почетните вредности на количникот Е/А и после 6 месечна терапија. Во студијата на Ilıc и sor.<sup>105</sup> исто така постоела статистички значајна разлика во количникот Е/А помеѓу контролна и испитувана група ( $1,43 \pm 0,35$  наспроти  $1,16 \pm 0,33$ ). После 1 година вредноста на количникот Е/А значајно пораснал, но сепак не колку кај контролната група. Просечната возраст на испитуваните пациенти во ова истражување е поголема во однос на истата во споменатите студии. Познато е дека возраста значајно влијае врз висината на количникот Е/А. Имено со стареењето истиот се намалува. Можеби оваа возрастна разлика во нашата студија во споредба со споменатите е причина за пониската почетна вредност на количникот Е/А и незначајното зголемување после 5 месечна еутироидна

состојба. Во прилог на истото говори и пониската вредност на количникот E/A кај контролната група во ова истражување, во однос на висината на истиот во споменатите студии. Но, од друга страна пак, после елиминирање на мажите и жените во менопауза се доби пониска просечна возраст, количникот E/A повторно имаше ниски вредности  $1,09 \pm 0,28$ , а вредноста во контролната група порасна на  $1,30 \pm 0,35$ . Според последново, СкХ придонесува до помал количник E/A, независно од возраста. Понова студија<sup>113</sup> од 2013 година која анализира пациенти со СкХ со просечна возраст слична на оваа студија прикажува слични просечни вредности за количникот E/A ( $1,0 \pm 0,30$  наспроти  $1,3 \pm 0,36$ ). Оваа разлика е статистички значајна, но студијата не е интервентна, односно не вклучува анализа на ехокардиографски параметри после терапија.

Постоењето на статистички значајно помала вредност на E/A кај пациентите со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  во однос на контролната група укажува на постоење на дијастолна дисфункција и кај оваа група на пациенти. За поврзаноста на СкХ со намалување на количникот E/A потврдува статистички значајната негативна корелација помеѓу TSH и E/A, а позитивна помеѓу fT4 и E/A. Сепак, мултиваријантната анализа не потврди независно влијание на TSH врз E/A, само fT4 имаше статистички значајно независно влијание врз количникот E/A. Можеби здруженото влијание на TSH и fT4 е одговорно за пониските вредности на количникот E/A. Во прилог на тоа се резултатите од корелациите. Колку е повисок TSH, пропорционално fT4 опаѓа, а со тоа опаѓа и количникот E/A, односно се јавува дијастолна дисфункција на левата комора. Мета анализа која опфаќа 14 студии со 675 учесници со СкХ прикажува статистички значајно помал количник E/A кај оваа група во однос на контролната група. Намалувањето на количникот E/A примарно се должел на зголемување на A бранот. За жал не е направена анализа после тироидна супституциона терапија.

Како секундарен, но не помалку значаен параметар при процена на митралниот проток го анализиравме и времетраењето на A бранот (A dur). Истиот не се разликуваше при споредба на контролната со испитуваната група, но тироидната супституциона терапија доведе до значајно намалување на неговата вредност. Овој параметар е еден од првите кој се пореметува при супклиничка дијастолната дисфункција, бидејќи атриумите делуваат како први механизми во одговор на затајување на срцето. Скратувањето на A dur, оди во

прилог на подобрување на крутоста и олеснето полнење на левата комора, што значи дека тироидната супституциона терапија ја подобрува дијастолната функција кај СкХ. За жал, нема студии кои го испитувале овој параметар кај СкХ. Сите студии се концентрираат на примарните параметри: E/A, DT, IVRT и IVCT.

Останатите параметри од Доплер анализата на трансмитралниот проток, DT, IVRT и IVCT немаа статистички значајна разлика помеѓу контролната и испитуваната група. Студиите<sup>113, 164, 165</sup> кои ги анализирале овие параметри кај СкХ, најчесто прикажуваат дијастолна дисфункција преку продолжено DT и IVRT. Во ова истражување овие параметри беа подолги кај испитуваната група, но без статистичка значајност. После тироидната супституциона терапија просечните вредности на DT и IVRT се намалија но без статистички значајна разлика. Всушност разликата во DT кај СкХ пред и после терапија беше блиску до статистичка значајност ( $p=0,06$ ). Можеби при подолго следење на пациентите разликата би добила статистичка значајност. Корелациите прикажаа статистички значајна негативна корелација помеѓу fT4 и IVRT. Униваријантната анализа покажа дека TSH има независно влијание врз IVRT. Како DT и IVRT ја проценуваат дијастолната функција, СкХ придонесува до дијастолна дисфункција.

Параметарот IVCT ја проценува систолната функција на левата комора и според резултатите од ова истражување, истиот не се разликуваше статистички значајно помеѓу испитуваната и контролната група. Но, кога го споредивме овој параметар кај пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  и контролната група, IVCT беше статистички значајно повисок во групата со СкХ. При споредба на истиот параметар помеѓу пациентите со СкХ со вредност на  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$  и контролната група, истиот не се разликуваше статистички значајно. Постојењето на статистички повисока просечна вредност на IVCT кај пациентите со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ , во однос на истиот кај оние со вредност на  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$ , веројатно е случаен наод, мала е групата на пациенти со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  или пак се должи на поголемата просечна возраст на пациентите со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ . Оваа контрадикторност може се должи и на пониските просечни вредности на fT4 и fT3 во групата со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ . Потврда за ова е независното влијание кое го има fT3 врз IVCT, што се гледа од униваријантната анализа. Како fT3 е понизок



во групата со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  одколку во групата со  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$  и  $fT3$  има независно влијание врз  $IVCT$  следува дека  $IVCT$  ќе биде повисок во групата со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ . Контрадикторно е што  $fT3$  и  $fT4$  се пониски кај пациентите со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ , наместо да биде обратно, но сепак разликата беше премногу мала (за  $fT3$ - 4,4 наспроти 4,6 и за  $fT4$ - 12,1 наспроти 11,8  $\text{pmol/L}$ ), статистички незначајна и веројатно се должи на значајно помалата група на анализирани пациенти во групата со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ .

На крајот од истражувањето, тироидната супституциона терапија не доведе до статистички значајна промена во параметарот  $IVCT$ . Најголемиот број на студии<sup>80, 98, 104, 112, 163, 164</sup> прикажуваат незначајна разлика во овој параметар при споредбата на пациенти со  $ScX$  и контролна група, а исто така и непостоење на промена во истиот после постигнување на еутироидна состојба. За жал не постои студија која анализира ехокардиографски параметри само кај пациенти со  $ScX$  со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ , како би можеле да ги дискутираме овие резултати.

### 6.1.2.3. Осврт на резултатите од протокот низ пулмоналните вени со **color flow Doppler**

$PW$  Doppler анализата од пулмоналниот проток прикажа статистички значајна разлика во  $Ag\ dur$ , но истата беше повисока кај контролната група. Врз  $Ag\ dur$  влијае возраста на пациентите, а пациентите со  $ScX$  во ова истражување имаа повисока просечна вредност, во однос на контролната група. Сепак разликата во возраста не беше статистички значајно различна. Овој параметар служи за проценка на дијастолната функција, но неговата клиничка апликација е помала при вредности на  $EF > 50\%$ , како што е во ова истражување. После тироидна супституциона терапија вредноста на  $Ag\ dur$  се намали, но без статистичка значајност. Вредноста на количникот  $s/d$  не се разликуваше помеѓу контролната и испитуваната група. Истиот не се промени во испитуваната група ниту после тироидната терапија во испитуваната група. За жал, не постојат објавени студии кои ги споредуваат овие параметри кај супклинички хипотироидизам. Врз  $Ag$  најголемо влијание има левовентрикуларниот енд-дијастолен притисок. Веројатно  $ScX$  не придонесува до зголемување на истиот.

Но, зголемениот левовентрикуларен енд-дијастолен притисок исто така придонесува до зголемена разлика на  $A_1-A_2$ , каква што регистриравме кај пациентите со СкХ, наспроти контролната група. Сепак оваа разлика не се покажа статистички значајна. Можеби дијастолната дисфункција кај СкХ е премногу блага за да овие параметри го прикажат ова. Сепак, судејќи според параметрите од PW Doppler анализата од пулмоналниот проток, СкХ не придонесува до дијастолна дисфункција на левата комора.

#### **6.1.2.4. Осврт на резултатите од TDI, PW Doppler mode од митралниот анулус долж интервентрикуларниот септум и латералниот ѕид на левата комора**

За проценка на дијастолната функција кај пациенти со нормална EF, како што е во ова истражување посензитивни се сметаат параметрите од TDI PW Doppler анализата.

Мерењата од TDI во ова истражување прикажаа постоење на дијастолна дисфункција на левата комора кај СкХ, во споредба со контролната група и истата е реверзибилна на тироидна супституциона терапија. За ова говори статистички значајната разлика во количникот  $E/e'_{\text{sep}}$  помеѓу контролната и испитуваната група. Постоеше разлика и во количникот  $E/e'_{\text{lat}}$ , но истата не беше доволно голема за да биде статистички значајна. Се знае дека параметарот  $E/e'_{\text{sep}}$  е поосетлив во однос на параметарот  $E/e'_{\text{lat}}$ . Во студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> каде е анализиран само количникот  $E/e'_{\text{aver}}$  постоела статистички значајна разлика помеѓу контролната и испитуваната група, но постоела разлика и после тироидната супституциона терапија. Во ова истражување  $E/e'_{\text{aver}}$  не беше статистички значајно различен помеѓу двете групи веројатно поради непостоењето на статистички значајна разлика во параметарот  $E/e'_{\text{lat}}$ . Во студијата на Karabag и сор.<sup>113</sup> количниците  $E/e'_{\text{sep}}$  и  $E/e'_{\text{lat}}$  биле статистички значајно повисоки во групата со СкХ наспроти контролната група. До исти резултати дошол и Онег и сор.,<sup>98</sup> но студијата не правела анализа после тироидна супституциона терапија. Во студијата на Ergun и сор.<sup>99</sup> постоела статистички значајна разлика во количникот  $E/e'_{\text{sep}}$ , но не и во количникот  $E/e'_{\text{lat}}$ . Сосема идентично како во ова истражување. Vitale и сор.,<sup>80</sup> како и Franzoni и сор.<sup>112</sup> мерејќи ги истите параметри со TDI, прикажуваат статистички

значајни промени во дијастолната функција на левата комора и нивна реверзибилност после тироидна супституциона терапија. Последната студија врши рандомизација на пациентите со СкХ, така што по случаен избор, дел од пациентите добивале плацебо, а дел L-тироксин.

Во ова истражување, после тироидната супституциона терапија се забележи статистички значајно намалување во количниците  $E/e'$  *ser.* и  $E/e'$  *aver.* Повторно немаше статистички значајна разлика во параметарот  $E/e'$  *lat.*, иако истиот бележеше намалување.

Статистички значајна разлика во  $E/e'$  *ser.* постоеше и при споредба на контролната група со пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0 mU/L$ . Дури пациентите со вредност на  $TSH \leq 7,0 mU/L$  имаа статистички значајно повисока вредност на  $E/e'$  *ser.* од оние со  $TSH > 7,0 mU/L$ . Убедлива причина за оваа разлика не постои, можеби поголемата возраст или помалата група на пациенти во оние со  $TSH \leq 7,0 mU/L$  може да е објаснување за оваа разлика. Во секој случај овие резултати ја оправдуваат примената на тироидна супституциона терапија кај СкХ при пониски вредности на TSH. Примената на тироидна супституциона терапија статистички значајно ја намали просечната вредност на овој параметар и кај оние со вредност на  $TSH \leq 7,0 mU/L$  и  $TSH > 7,0 mU/L$ , одделно. За разлика од параметрите на систолната функција како на пример EF која не се разликуваше во двете групи со различна почетна вредност на TSH, но бележеше пораст само кај оние со пониска почетна вредност, може да се заклучи дека нормализирањето на дијастолните параметри е поосетливо со нормализирањето на тироидниот статус.

Во студијата на Ilic и соp.<sup>105</sup> TSH позитивно корелирал со  $E/e'$  *aver.* Во ова истражување исто така се докажа статистички значајна позитивна корелација на TSH со  $E/e'$  *ser.*, а негативна на fT4 со  $E/e'$  *ser.* Тоа значи дека со зголемување на TSH или намалување на fT4 се зголемува  $E/e'$  *ser.*

Анализата која ги елиминираше мажите и жените во менопауза даде потполно идентични резултати на параметрите. Количникот  $E/e'$  *ser.* беше статистички значајно повисок во испитуваната група во однос на контролната група. Значи, промените во дијастолната функција што се јавуваат кај СкХ не може да се препишат само на возраста и менопузата. Мета анализа од 2013 година прикажува статистички значајно полоши параметри на левовентрикуларна дијастолна функција кај пациенти со СкХ, наспроти

еутироидни пациенти, сите на возраст под 60 години, што е во согласност со резултатите од ова истражување.<sup>106</sup>

Бидејќи вредностите на количниците  $E/e'_{sep}$ ,  $E/e'_{lat}$  и  $E/e'_{aver}$  беа под 8, што значи нормални левовентрикуларни притисоци на полнење, останатите параметри, меѓу кои  $Ag-A$ , кои се проценуваат при вредности на овие количници над 9, не би требало да се земат во предвид за проценка на левовентрикуларната дијастолна функција. Овие нормални левовентрикуларни притисоци на полнење зборуваат само за почетни промени во дијастолната функција на левата комора, која сеуште во анализираните групи беше во референтни граници и неможеше да се степенува.

Параметарот  $S/TDI$  кој ја проценува систолната функција на левата комора, беше статистички значајно понизок кај испитуваната група во споредба со контролната група. Ова говори во прилог на нарушена лонгитудинална систолна функција на левата комора кај  $СкХ$ , која е прво зафатена при нарушување на левовентрикуларната систолна функција.<sup>91-93</sup> Истиот параметар беше статистички значајно понизок кај пациентите со  $СкХ$  и после поделбата според висината на  $TSH$ . Во студијата на  $Ilic$  и  $сop.$ <sup>105</sup> овој параметер кај  $СкХ$  исто така бил статистички значајно понизок. До исти резултати дошол и  $Ozturk$  и  $сop.$ <sup>163, 164</sup> при споредба на 40 пациенти со  $СкХ$  наспроти 40 лица како контролна група. Интересен е податокот дека во споменатата студија само тој параметар од останатите анализирани ехокардиографски параметри бил статистички значајно различен. Од друга страна, во студијата на  $Oneg$  и  $сop.$ <sup>98</sup> и  $Etkan$  и  $сop.$ <sup>99</sup> не постоела статистички значајна разлика во овој параметар помеѓу контролна група и група со  $СкХ$ . Во ова истражување, како и во студијата на  $Ozturk$  и  $сop.$ <sup>163</sup>  $TSH$  се покажа како независен предиктор за  $S/TDI$ . Во ова истражување, покрај  $TSH$  и  $fT4$  имаше статистички значајно независно влијание врз  $S/TDI$ . Овие резултати ја потврдуваат поврзаноста на  $СкХ$  со систолната функција на левата комора. Сепак, анализата пред и после тироидна терапија не доведе до статистички значајно зголемување на  $S/TDI$  после тироидно супституционата терапија. Исто така, после елиминирање на мажите и жените во менопауза, немаше разлика помеѓу контролната и испитуваната група во параметарот  $S/TDI$ . Можеби разликата во  $S/TDI$  помеѓу пациентите со  $СкХ$  и контролната група не се должи на  $СкХ$ , но на други параметри, како пол, возраст и менопауза. Просечната возраст во студијата на  $Ozturk$  и  $сop.$ <sup>164</sup> е

пониска, но исто така вклучува мажи. Студијата на Егкан и сор.<sup>99</sup> исто така го анализираше овој параметар пред и после 3 месечна еутироидна состојба без притоа да има статистички значајна разлика. Последната студија анализираше само жени со вредности на TSH меѓу 4,2 и 9,9 mU/L. Комплетно идентични се резултатите во студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> Разликата пред и после 12 месечна еутироидна состојба не била статистички значајно различна. Просечната возраст на пациентките во студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> е блиска на нашата, но анализираше само жени на возраст под 45 години. Веројатно студии со поголем број на анализирани пациенти, кои вклучуваат само жени во репродуктивен период се потребни за потврдување на влијанието на СкХ врз S/TDI.

Во ова истражување MPI беше статистички значајно повисок во испитуваната група, наспроти контролната група ( $0,47 \pm 0,08$  наспроти  $0,43 \pm 0,07$ ). Овој параметар ја прикажува глобалната, односно двете, систолна и дијастолна функција на левата комора. Истиот после тироидна супституциона терапија бележеше статистички значајно намалување. Просечната вредност на која се намали MPI после терапијата  $0,43 \pm 0,07$  е идентична со онаа на контролната група. Овие резултати прикажуваат систолна и дијастолна дисфункција на левата комора предизвикана од СкХ, која е реверзибилна на тироидна супституциона терапија. До идентични резултати дошол Онег и сор.<sup>98</sup> Последната студија е case-control студија, која споредува 27 пациенти со СкХ, наспроти 22 како контролна група ( $0,44 \pm 0,06$ , наспроти  $0,40 \pm 0,04$ ). Во case-control студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> исто така постои статистички значајна разлика помеѓу контролната и испитуваната група ( $0,43 \pm 0,05$ , наспроти  $0,53 \pm 0,07$ ) и статистички значајна редукција на MPI после 12 месечна тироидна супституциона терапија ( $0,45 \pm 0,06$ ). Егкан и сор.<sup>99</sup> исто така пронашле статистички значајно повисок MPI кај СкХ ( $0,27 \pm 0,08$ , наспроти  $0,22 \pm 0,06$ ), но без негово значајно намалување после тироидна терапија. Оваа студија е case-control со 22 пациентки со СкХ, наспроти 20 како контролна група. Во двојно-слепата студија на Yazici и сор.<sup>104</sup> се забележала значајна редукција во MPI после 1 годишна терапија, од  $0,53 \pm 0,07$  на  $0,42 \pm 0,05$  со L-тироксин само во групата со СкХ која добивала тироидна супституциона терапија. Споредувајќи ги вредностите на MPI, севкупната вентрикуларна функција во студијата на Yazici и сор.<sup>104</sup> е полоша отколку во ова истражување и истражувањето на Егкан и сор.<sup>99</sup> Следењето на пациентите во студијата на Егкан и сор.<sup>99</sup> е само 3 месеци,

наспроти 5 месеци еутиرويدна состојба во ова истражување и 1 година во истражувањето на Yazici и сор.<sup>104</sup> Можеби од овие причини не постои значајна разлика во студијата на Ergun и сор.<sup>99</sup> Просечниот TSH во споменатите студии е сличен на истиот во ова истражување.

Корелациите не прикажа статистичка значјност помеѓу TSH и MPI, но се докажа статистички значајна негативна корелација помеѓу fT4 и MPI. Од претходно споменатите студии кои го анализираат овој параметар кај СкХ, корелации анализира само студијата на Oner и сор.<sup>98</sup> и Ilıc и сор.<sup>105</sup> Во прво споменатата студија не постоела значајна корелација помеѓу тироидните хормони и MPI. Во второ споменатата студија TSH позитивно корелирал со MPI. Во ова истражување униваријантната и мултиваријантната анализа прикажаа независно влијание на тироидните хормони TSH, fT4 и fT3 врз MPI. Не постоење на корелација помеѓу TSH и MPI можеби се должи на малите промени во вредноста на MPI што се јавуваат при повисоки вредности на TSH. Можеби е потребно вклучување на пациенти со повисоки вредности на TSH или поголема група на пациенти за да се прикаже оваа корелација. Сепак постоењето на независно влијание на TSH, fT4 и fT3 врз MPI, од униваријантната и мултиваријантната анализа, е уште една потврда за влијанието на СкХ врз систолната и дијастолната функција на левата комора.

При споредбата на MPI одделно помеѓу контролната група со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  и контролната група со  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$ , се добија идентични резултати. Статистички значајно повисоки вредности на MPI во испитуваните подгрупи во споредба со контролната група. Тироидната супституциона терапија придонесе до значајно намалување на MPI и во двете групи. Овие резултати покажуваат дека систолна и дијастолна дисфункција на левата комора постои и кај пациентите со СкХ при пониски вредности на TSH. Уште повеќе, оваа дисфункција е реверзибилна после тироидна супституциона терапија.

Споредбата во ехокардиографските параметри после елиминирање на сите мажи и сите жени во менопауза, не прикажа статистички значајна разлика во MPI. Имено вредноста на MPI во испитуваната група имаше вредност блиску до онаа на контролната група ( $0,44 \pm 0,08$ , наспроти  $0,43 \pm 0,07$ ). Овие резултати одат во прилог на препишување на систолната и дијастолна функција на левата комора на менопаузата, возраста или здруженото влијание на возраста и СкХ. Но секако бројот на анализирани пациенти е помал. Просечната возраст на

пациентите со СкХ беше 36, наспроти 38 години во контролната група. Иако оваа разлика не се покажа статистички значајна, сепак се работи за релативно млади пациентки, кај кои можеби е потребно подолго време за развој на систолна и дијастолна дисфункција. Сигурно е дека здруженото присуство на возраста и СкХ ќе придонесат до побрзо и поголемо влошување на параметарот MPI, односно систолната и дијастолната дисфункција на левата комора. После ацестирањето за менопауза се изгуби статистички значајното независно влијание на TSH врз MPI. Но сепак вредноста на  $p$  беше близу до статистичка значајност. Можеби анализата на поголема група на пациенти ќе покаже статистички значајна разлика. Претходно споменатата мета анализата<sup>106</sup> кај која ограничувачки фактор е возраста, односно ги зема во предвид само студиите со возраст на пациентите под 60 години, за жал не го анализира овој параметар.

Од 54-те анализирани пациенти, само кај 2 (3,7%) имаше дијастолна дисфункција. Во контролната група не се регистрираше дијастолна дисфункција кај ниту еден пациент. Малиот број на пациенти со дијастолна дисфункција може се должи на тоа што анализираниите пациенти од испитуваната група беа со ново дијагностициран СкХ. Хипертензијата како најчеста причина за дијастолна дисфункција беше елиминирачки фактор за влез во оваа студија. Присуството на СкХ и хипертензија сигурно би го зголемил ризикот од развој на дијастолна дисфункција. Најголемиот број на анализирани пациенти имаа ниски вредности на TSH, што оди во прилог за брза детекција на СкХ, пред евентуално да настане дијастолна дисфункција. Веројатно покасното откривање на СкХ би можел да придонесе до дијастолна дисфункција. Во прилог на последното говорат резултатите од корелацијата на TSH со параметрите за дијастолна дисфункција (негативната корелација со E/A количникот, а позитивна со E/e' sep.).

#### **6.1.2.5. Осврт на резултатите од анализата на GLS**

Според резултатите од ова истражување, СкХ доведува до нарушување во глобалната лонгитудинална левовентрикуларна функција, односно зборува за деформацијата на левата комора и истата е реверзибилна после тироидна супституциона терапија. Се смета дека лонгитудиналната функција, односно

миокардната деформација се нарушува пред да настане глобалната левовентрикуларна систолна дисфункција.

Испитуваната група имаше статистички значајно пониска негативна вредност на GLS, во однос на контролната група ( $-19,55 \pm 2,3$ , наспроти  $-20,9\% \pm 1,7\%$ ). После тироидната супституциона терапија GLS статистички значајно доби повисока негативна вредност, односно вредност блиска до онаа на контролната група  $-20,07 \pm 2,7\%$ . Статистички значајна разлика во овој параметар постоеше и после поделбата на пациентите според висината на вредноста на TSH наспроти контролната група. Значи и кај пациентите со вредност на  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  се намалува EF, односно постои зголемена крутост на левата комора, се намалува лонгитудиналната функција која се манифестира со намалување на S од ткивниот Доплер и се намалува деформацијата на левата комора од GLS. Од друга страна, веќе ги видовме промени кои одат во прилог на почетна дијастолна дисфункција (се намалува E/A количникот, а се зголемува E/e'), како резултат на отежната функција на LA заради настанатата крутост на левата комора. Глобалниот лонгитудинален strain се смета за посензитивен од EF при проценка на глобалната левовентрикуларна систолна и дијастолна функција, особено кога EF е нормална. Вредностите на GLS и во двете групи е во рамките на нормалните вредности, но сепак статистички значајно негативна пониска вредност кај испитуваната група. Постојењето на пониска вредност и во групата со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$  говори во прилог на нарушена глобална лонгитудинална левовентрикуларна систолна функција и кај пациентите со СкХ со пониски вредности на TSH. После тироидната супституциона терапија и во двете групи под и над  $7,0 \text{ mU/L}$  не се доби статистички значајно зголемување на негативната вредност на GLS иако сумирани двете групи имаа статистички значајно зголемување. Причината за непостоење на статистички значајно зголемување на негативната вредност на GLS после поделбата на испитуваната група според висината на TSH, веројатно е поради анализата со помала група на пациенти.

Две студии го анализираат овој параметар кај СкХ. Првата, Ilic и sor.<sup>105</sup> прикажуваат статистичка значајна разлика во GLS помеѓу испитуваната и контролната група. Просечните вредности на GLS ( $-20,4 \pm 2,5$ , наспроти  $-22,5 \pm 2,1\%$ ) во споменатата студија се со повисока негативна вредност, во однос на истите во ова истражување ( $-19,55 \pm 2,3$ , наспроти  $-20,9\% \pm 1,7\%$ ). Можеби



селекцијата на лица во контролната група во терциерна здравствена установа, а не волонтери како во студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> е причина за пониската негативна вредност на GLS кај контролната група во ова истражување. Уште повеќе во студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> се забележува статистички значајно зголемување на негативната вредност на GLS после тироидна супституциона терапија (-22,1±2,4%). Споменатата просечна вредност на GLS после тироидната супституциона терапија е близу до просечната вредност на контролната група, сосема идентично како и во ова истражување. При споредба на оваа вредност со истата во ова истражување (-22,1±2,4 наспроти -20,07±2,7%), студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> добиле повисока просечна негативна вредност на GLS после терапија. Причината најверојатно е во мерењето на овој параметар после 1 година од поставување на пациентите со СкХ на терапија во студијата на Пис и сор.<sup>105</sup>, наспроти само 5 месечната етироидна состојба во ова истражување. Втората студија, Sunbul и сор.<sup>116</sup> го анализираат GLS кај пациенти со нетретиран СкХ, третиран СкХ и контролна група (-17,3±3,3, -19,0±2,3 и -20,8±2,9, соодветно). Во студијата на Sunbul и сор.<sup>116</sup> просечните вредности на GLS кај контролната и лекуваната група со СкХ се слични со просечните вредности во ова истражување кај контролната група и групата со СкХ после терапија. Просечната вредност кај нелекуваните пациенти со СкХ е дури со пониска негативна вредност од истата во ова истражување. Но просечниот TSH кај нелекуваните пациенти со СкХ во студијата на Sunbul и сор.<sup>116</sup> (11,7mU/L) е исто така повисока, од просечната вредност на TSH во ова истражување.

Корелациите прикажаа статистички значајна негативна корелација помеѓу TSH и GLS, а позитивна помеѓу fT4 и GLS. Тоа значи дека со зголемување на TSH, а намалување на fT4, GLS добива пониска негативна вредност. Исто така во претходно споменатата студијата на Пис и сор.<sup>105</sup> постои статистички значајна корелација помеѓу TSH и GLS. Освен ова TSH, fT4 и fT3 имаа независно влијание врз GLS. Овие резултати го потврдуваат влијанието на СкХ врз глобалната лонгитудинална левовентрикуларна систолна функција.

После елиминирање на сите мажи и сите жени во менопауза, GLS повторно имаше статистички значајно пониска негативна вредност во испитуваната група, наспроти контролната група. При тоа, просечните вредности на GLS имаа повисока негативна вредност и во двете групи. После ацастирање статистички значајното влијание на тироидните хормони врз GLS

не се промени, што значи дека тироидните хормони, независно од полот и менопаузата имаат влијание врз GLS, односно глобалната лонгитудинална левовентрикуларна функција.

Денес GLS се користи за детекција на супклиничка систолна дисфункција. Се смета за мошне сензитивен параметар и неговата употреба е се поголема, особено при нормална вредност на EF, впрочем како што е и во ова истражување. Според резултатите СкХ доведува до глобалната лонгитудинална систолна левовентрикуларна дисфункција која е реверзибилна после тироидна супституциона терапија. Ова ја оправдува примената на терапијата кај СкХ и при пониски вредности на TSH.

## 6.2. Клиничко значење на студијата

Податоците од истражувањето укажуваат дека лицата со СкХ сепак имаат систолна и дијастолна ехокардиографска абнормалност, која се подобрува после тироидна супституциона терапија.

Овде е клиничкото значење на ова истражување. Ја поткрепува одлуката за започнување со тироидна супституциона терапија и при пониски вредности на TSH. Овие пациенти може да бидат следени годишно, не само со повторување на тироидните хормони, но и со ехокардиографија. Особено кога етиологијата е автоимуна, зошто авотимуната деструкција на тироидната жлезда е прогресивен процес. Според резултатите од студијата E/A, MPI, E/e' averg. и GLS може да бидат корисни параметри за рана детекција на левовентрикуларната функција кај пациенти со СкХ. Раното откривање и третман на супклиничка левовентрикуларна дисфункција кај СкХ се добра стратегија за превенирање или одложување на срцева дисфункција.

Сите анализирани параметри кои се разликуваат помеѓу контролната група и пациентите со СкХ со  $TSH > 7,0 \text{ mU/L}$ , се разликуваат и при споредбата на контролната група со пациентите со СкХ со  $TSH \leq 7,0 \text{ mU/L}$ . Само 5 пациенти од анализираниите со СкХ имаат вредност на  $TSH \geq 10,0 \text{ mU/L}$ , што ја потврдува користа од тироидна супституциона терапија и кај пациенти со пониски вредности на TSH. Оваа студија прикажува дека и пациентите со благо покачување на TSH судејќи според можните компликации што ги дава СкХ,

сепак не се разликуваат од оние со повисоки вредности на TSH. Она што сигурно ги разликува е присуството на клиничка симптоматологија, кој е поиразена кај оние со повисоки вредности на TSH. Сепак, резултатите од корелациите и униваријантната анализа прикажа дека пациентите со повисоки вредности на TSH имаат потешко нарушување во структурата на тироидната жледа, липидниот статус, систолната (глобална и лонгитудинална) и дијастолна функција на левата комора. Постоењето на реверзibilност на сите овие претходно споменати параметри и кај пациентите со пониски вредности на TSH ја оправдува раната иницијација на тироидната супституциона терапија.

### 6.3. Ограничувања и предности на студијата

Постојат неколку ограничувања во оваа студија. Дизајнот не е слепа или двојно слепа студија која би вклучувала L-тироксин и плацебо. Ние ги следевме параметрите за систолна и дијастолна функција, но не го опсервиравме директно кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет, за што е потребно многу подолгорочно следење на пациентите. Некои заболувања, како на пример Хашимото тироидитис, што најверојатно е причина за СкХ кај најголемиот број од анализираните пациенти во оваа студија, може да влијаат на кардијалната функција преку автоимун процес, предизвикувајќи абнормалност како фиброза на срцевиот мускул. Сепак ние не ги анализиравме патолошките промени во срцевите миоцити кај пациентите со СкХ.

Предностите на студијата во однос на претходни слични студии е во вклучување на млади лица без ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања. А токму младата популација треба да биде таргет група за превенција на кардиоваскуларните заболувања. Хипертензијата како најсилен предиспонирачки фактор за дијастолна дисфункција беше ексклузивен критериум. Иститутваните групи, контролна и испитувана беа соодветни според веќе познатите ризик фактори: пол, возраст, БМИ, жени во менопауза. По елиминирање на сите жени во менопауза и сите мажи, студијата ги потврди резултатите. Исто така беше исклучено влијанието на пушењето, антихипертензивна или хиполипемична терапија. На овој начин разликите кои се појавуваат помеѓу групите не можат да се препишат на влијанието на некој

друг фактор освен СкХ. Најголемата предност на студијата е во големата бројка на пациенти со СкХ со пониска вредност на TSH од 10,0mU/L. Ова е една од малкуте студии која опфаќа анализа на пациенти со СкХ при пониски вредности на TSH од 10,0mU/L. Оваа студија ги подели пациентите според висината на TSH и ги прикажа разликите со контролната група, како и оправданоста од примената на тироидна супституциона терапија и при пониски вредности на TSH, прикажувајќи реверзибилност кај поголем дел од следените параметри.

Предноста на студијата е и оделувањето на ехокардиографските параметрите E/A, E/e' sep., MPI, S бранот од тивниот Доплер и GLS, како параметри за следење на пациентите со СкХ.

## 7. ЗАКЛУЧОК

- Супклиничкиот хипотироидизам доведува до појава на симптоми и знаци за хипотироидизам, кои се реверзибилни после тироидна супституциона терапија;
- Кај СкХ, fT3 и fT4 се во нормални, референтни граници, но сепак пониски од истите кај здрави лица;
- Преваленцијата на тироидни антитела кај СкХ е поголема отколку истата кај здрава популација. Тироидната супституциона терапија не ја менува преваленцијата на тироидни антитела кај СкХ, единствено доведува до намалување на нивниот титар;
- Супклиничкиот хипотироидизам доведува до ултрасонографски промени на тироидната жлезда, го зголемува волуменот на тироидната жлезда и ја менува нејзината структура. Ултрасонографските промени се реверзибилни после тироидна супституциона терапија;
- Супклиничкиот хипотироидизам нема значаен ефект врз висината на крвниот притисок. Артерискиот пулс кај СкХ лесно се намалува, а после тироидна супституциона терапија лесно се зголемува;
- Супклиничкиот хипотироидизам го зголемува вкупниот холестерол, LDL-C и атерогените количници вкупен холестерол/HDL-C и LDL-C/HDL-C. Истите се намалуваат после тироидната супституциона терапија. Исто така, терапијата го зголемува HDL-C;
- Супклиничкиот хипотироидизам доведува до влошување на дијастолната и систолната (глобална и лонгитудинална) функција на левата комора кои се реверзибилни после тироидна супституциона терапија;

- Супклиничкиот хипотироидизам и при вредности на  $TSH \leq 7,0$  mU/L доведува до ултрасонографски промени во тироидната жлезда, повисок вкупен холестерол и LDL-C, како и до влошување на систолната (глобална и лонгитудинална) и дијастолната функција на левата комора;
- Тироидната супституциона терапија кај лицата со СкХ со вредност на  $TSH > 7,0$  mU/L доведува до значајно намалување на симптомите, тироидниот волумен, вкупниот холестерол, LDL-C, атерогениот количник вкупен холестерол/ HDL-C, како и подобрување во систолната (глобална и лонгитудинална) и дијастолната функција на левата комора;
- Тироидната супституциона терапија кај лицата со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0$  mU/L доведува до значајно намалување на симптомите, тироидниот волумен, како и подобрување во систолната (глобална и лонгитудинална) и дијастолната функција на левата комора;
- Тироидната супституциона терапија доведува до значајно подобрување во липидниот статус само кај лицата со СкХ со вредност на  $TSH > 7,0$  mU/L, но доведува и до значајно подобрување во ехокардиографските параметри и кај двете групи, со вредност на TSH над и под 7,0mU/L. Значи, лицата со СкХ со вредност на  $TSH > 7,0$  mU/L имаат поголем бенефит од тироидната супституциона терапија во однос на лицата со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0$  mU/L;
- Супклиничкиот хипотироидизам придонесува до систолна (глобална и лонгитудинална) и дијастолна левовентрикуларна дисфункција, независно од полот и возраста;
- Со зголемување на вредноста на TSH се зголемува вкупниот холестерол, волуменот и структурните промени на тироидната жлезда, а лесно се намалува систолната (глобална и лонгитудинална) и дијастолната левовентрикуларна функција;

- Тиростимулирачкиот хормон е независен предиктор за систолна (глобална и лонгитудинална) и дијастолна левовентрикуларна дисфункција;
- Ехокардиографските параметри: E/A, E/e' sep., S бранот од ткивниот доплер, MPI и GLS, можат да служат како параметри за клиничко следење и маркери за подобрување кај пациентите со СкХ поставени на тироидна супституциона терапија;
- Свкупно, лицата со СкХ имаат поголем ризик од хиперлипидемија и почетна левовентрикуларна систолна и дијастолна дисфункција на левата комора кои можат да го зголемат кардиоваскуларниот морбидитет;

## 8. РЕФЕРЕНЦИ

1. Levey GS, Klein I. Disorders of the thyroid. In: Stein J, ed. *Internal Medicine*. 5th ed. Boston, MA: Little Brown & Co., 1998: 1323–1349.
2. Bastenie PA, Neve P, Bonnyns M, Vanhaelst L, Chailly M. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis; a condition of latent hypothyroidism. *Lancet* 1967; 1: 915-919.
3. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *BMJ* 1973; 1: 657-662.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
5. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: Deciding when to treat. *American Family Physician* 1998; 57(4): 776-80.
6. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101: 18-24.
7. Tanis BC, Westerndorp GJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 643–649.
8. Razvi S, Weaver JU, Pearce SHS. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. *J Clin Pathol*. 2010; 63: 379-386.
9. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573–1575.
10. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291: 228-238.
11. Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. *Clinical practice*. 2001; 345: 260-265.
12. Velkoska Nakova V, Bosevski M, Dimitrovski Ch, Krstevska B. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011;55(7): 475-480.
13. Velkoska Nakova V, Krstevska B, Bosevski M, Dimitrovski Ch, Serafimoski V. Dyslipidaemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism. *Contributions* 2009; XXX,2: 93-102.
14. Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P. Coronary-artery disease in hypothyroidism. *Lancet* 1967; 2: 1221-1222.
15. Parry CH. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. *Collections from the unpublished papers of the late Caleb Hillier Parry* 1825: 111–125.
16. Zondek H 1918 *Das Myxoedemherz*. *Munch Med Wschr* 65: 1180–1183.
17. Graves RJ. Newly observed affectation of the thyroid gland in females. *Lond Med Surg J* 1835;7:517.
18. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.
19. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626-30.
20. Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137: 904–914.



21. Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther.* 2008; 25(5): 430-437.
22. Elder J, St McLelland AJ, O'Reilly D, Packard CJ, Series JJ, Shepherd J. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Annals of Clinical Biochemistry.* 1990; 27: 110–113.
23. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *American Journal of Medicine.* 1992; 92: 631-642.
24. National Academy of Clinical Biochemistry Web site. NACB laboratory medicine practice guidelines. Available at: <http://www.nacb.org/lmpg/main.stm>. Accessed July 22, 2010.
25. Hollowell JG, Staehlin NW, Flanders WD, Hannon HW, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid autoantibodies in the United States population (1988-1994): National health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
26. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid.* 2011;21: 5-11.
27. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 123-126.
28. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of Thyroxine Therapy on Serum Lipoproteins in Patients with Mild Thyroid Failure: A Quantitative Review of the Literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 85(9): 2993-3001.
29. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 3221-3226.
30. Rosario PW, Bessa B, Valadao MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid.* 2009;19: 9-12.
31. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Assessment of a screening process to detect patients aged 60 years and over at high risk of hypothyroidism. *Br J Gen Pract* 1991;41: 414-416.
32. Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand.* 2004;110: 59-66.
33. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 771-776.
34. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med.* 2000; 160: 526-534.
35. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology.* 2002;58:1055-61.

36. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2002;112:348-54.
37. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nytnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:145-53.
38. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3623-32.
39. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003419.
40. Gharib H, Tuttle MH, Baskin J, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrin Metab.* 2005; 90: 581-591.
41. Noguerol Álvarez M, Odriozola Sánchez J, Avila Londoño DA, Corcuera Martínez AI, Rabanal Basalo A, Carmona Mejía PA. How we treat subclinical hypothyroidism in our daily clinical practice. *Semergen.* 2012;38(8): 483-90.
42. Rosario PWS, Bessa B, Valadao MMA, Purisch S. Natural History of Mild Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Ultrasound. *Thyroid.* 2008; 19(1): 9-12.
43. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *European Journal of Endocrinology.* 2006; 155: 547–552.
44. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 209-213.
45. UK guidelines for the use of thyroid function tests. 2006. (Accessed 10.07.2009 at [www.british-thyroid-association.org/TFT\\_guideline\\_final\\_version\\_July\\_2006.pdf](http://www.british-thyroid-association.org/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf)).
46. ATA/AACE guidelines for hypothyroidism in adults, *Endocr Pract.* 2012;18(No. 6).
47. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22: 1200-1235.
48. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1): 65-71.
49. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJG, McMahon AD, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but

- thyroid function tests within thereference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2001;323(7318): 891-895.
50. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10): 4860-4866.
  51. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10): 4591-4599.
  52. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10): 4585-4590.
  53. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med*. 1996;11(12): 744-749.
  54. Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelsö C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;29(1):63-75.
  55. U.S. Preventive Service Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140: 125-127.
  56. Kahaly GJ, DillmannWH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005; 26:704–728.
  57. Brent GA 1994 The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 331: 847–853.
  58. Rohrer DK, Hartong R, Dillmann WH. Influence of thyroid hormone and retinoic acid on slow sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and myosin heavy chain gene expression in cardiac myocytes: delineation of cis-active DNA elements that confer responsiveness to thyroid hormone but not to retinoic acid. *J Biol Chem* 1991; 266: 8638–8646.
  59. Zarain-Herzberg A, Marques J, Sukovich D, Periasamy M. Thyroid hormone receptor modulates the expression of the rabbit cardiac sarco (endo) plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase gene. *J Biol Chem*1994; 269: 1460–1467.
  60. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501–509.
  61. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, et al. 1994 Thyroid hormone induced alteration in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 75: 245–251.
  62. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999;140: 3170-3176.
  63. Ojamaa K, Klempere JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*1996; 6:505–512.
  64. Rolandi E, Santaniello B, Bagnasco M, Cataldi A, Garibaldi C, Franceschini R et al. Thyroid hormones and atrial natriuretic hormone secretion: study in hyper- and hypothyroid patients. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 23–26.
  65. Brodde OE. Beta<sub>1</sub>- And <sub>2</sub>-adrenoreceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev* 1999; 43: 203–242.
  66. Bahouth SW. Thyroid hormones transcriptionally regulate the beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 15863–15869.

67. Bahouth SW, Cui X, Beauchamp MJ, Park EA. Thyroid hormone induces beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor gene transcription through a direct repeat separated by five nucleotides *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3223–3237.
68. Muntz KH. Autoradiographic characterization of beta-adrenergic receptor subtype in the canine conduction system. *Circ Res* 1992; 71: 51–57.
69. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler S, Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidativemetabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 1822-1827.
70. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50.
71. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 79-82.
72. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 1996-2000.
73. Ridgway EC, Ladenson PW, Cooper DS, Daniels GH, Francis GS, Maloof F. Cardiac function in mild and severe primary hypothyroidism. *Life Sci* 1982;30: 651-658.
74. Forfar JC, Muir AL, Toft AD. Left ventricular function in hypothyroidism: responses to exercise and h-adrenoceptor blockade. *Br Heart J* 1982;48: 278–284.
75. Taylor RR, Covell JW, Ross J. Influence of the thyroid states on left ventricular tension –velocity relations in the intact sedated dog. *J Clin Invest* 1969;48: 775–784.
76. Ladenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related thyroid dysfunction. *Am J Med* 1990;88: 638–641.
77. Vora J, O'Malley BP, Petersen S, McCullough A, Rosenthal FD, Barnett DB. Reversible abnormalities of myocardial relaxation in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61: 269–272.
78. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-2067.
79. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1110-1115.
80. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4350-4355.
81. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1327-1330.
82. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24:1-13.
83. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54: 778–782.

84. Dodek A, Kassebaum DG, Bristow JD. Pulmonary edema in coronary-artery disease without cardiomegaly: paradox of the stiff heart. *N Engl J Med* 1972; 286: 1347–1350.
85. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565–1574.
86. Cecconi M, Manfrin M, Zanoli R, Colonna P, Ruga O, Pangrazi A, et al. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular end-diastolic pressure in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 241–250.
87. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *EurHeartJ* 1998; 19: 990–1003.
88. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665–679.
89. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002; 12: 505–510.
90. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology 2005; 18(12): 1440–1463.
91. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler Imaging, A new prognosticator for cardiovascular diseases, *Journal of American Coll of Cardiology*, 2007; 49(19): 1903–1014.
92. Ho CY, Solomon SD. Clinician’s Guide to Tissue Doppler Imaging, *Circulation* 2006; 113: e396–e398.
93. Gillam L, Otto C.M. *Advanced approaches in Echocardiography*, Elsevier 2012: ISBN 978-1-4377-2697-8.
94. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Inqul CB, Torp H, Vatten LJ, Stoylen A. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway; *European Journal of echocardiography* 2009; 11(2): 176–183.
95. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26: 357– 366.
96. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: a clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658– 664.
97. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Non-invasive Doppler derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10: 169–178.
98. Öner FA, Yurdakul S, Öner E, Arslantaş MK, Usta M, Ergüney M. Evaluation of ventricular functions using tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Turk Soc Cardiol* 2011;39(2): 129–136.
99. Erkan G, Erkan AF, Cemri M, Karaahmetoglu S, Cesur M, Cengel A. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue Doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of l-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study. *Journal of thyroid research* 2011.

100. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasan RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the framingham heart study. *Thyroid* 2010; 20: 369-373.
101. Padayatty S. Concerning minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2607-2608.
102. Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, Pala S, Emiroglu Y, Esen O, et al. Abnormal Left Ventricular Longitudinal Functional Reserve Assessed by Exercise Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2979–2983.
103. Iqbal A, Schirmer H, Lunde P, Figenschau Y, Rasmussen K, Jorde R. Thyroid Stimulating Hormone and Left Ventricular Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3504–3510.
104. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O, Uyan C. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004; 95: 135–143.
105. Ilic S, Tadic M, Ivanovic B, Caparevic Z, Trbojevic B, Celic V. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: the effects of one-year levothyroxine treatment. *Med. Sci. Monit* 2013;19: 960-968.
106. Chen X, Zhang N, Cai Y, Shi J. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: a meta-analysis. *J Cardiol*, 2013; 61(1): 8–15.
107. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45(3): 439–45.
108. Faber J, Peterson L, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinicalhypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 319–324.
109. Meena CL, Meena RD, Nawal R, Meena VK, Bharti A, Meena LP. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Acta Inform Med.* 2012;20(4): 218-220.
110. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102: 1788–1794.
111. Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Pisano L, Vargiu S, Deidda M, et al: Cardiac function in borderline hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *Eur J Endocrinol*, 2005; 152(4): 527–33.
112. Franzonia F, Galetta F, Fallahia P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, et al. Effect of L-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2006; 60: 431–436.
113. Karabag T, Dogan SM, Bayraktaroglu T, Sayin MR, Buyukuysal C, Akpinar I, et al. Assessment of left atrial mechanical functions in thyroid dysfunction. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123(11): 596-601.
114. Owen PJ, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 257–261.

115. Tiryakioglu SK, Tiryakioglu O, Ari H, Basel MC, Ozkan H, Bozat T. Left ventricular longitudinal myocardial function in overt hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiographic study. *Echocardiography*, 2010; 27(5): 505-511.
116. Sunbul M, Durmus E, Kivrak T, Yildiz H, Kanar BG, Ozben B, et al. Left ventricular strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3323-3328.
117. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 155-160.
118. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
119. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-293.
120. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. A reason to treat? *Treat Endocrinol* 2004; 3:233.
121. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. The importance of using strict inclusion criteria in subclinical hypothyroid studies. *Am J Med* 2002; 114:176.
122. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Le'che A, Oberhansli A, Stahelein HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28: 157-163.
123. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: The Tromso Study. *J Int Med*. 2006;260: 53-61.
124. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63: 670-5.
125. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J*. 2011;58: 23-30.
126. Garduno-Garcia Jde J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol*. 2010;163: 273-278.
127. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156: 181-186.
128. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 1715-1723.
129. Caraccio N, Ferranini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87: 1533-1538.
130. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness

- in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 2099-106.
131. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 421–425.
  132. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25: 262–266.
  133. Duan Y, Peng W, Wang X, Tang W, Liu X, Xu S, et al. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. *Endocrine* 2009; 35(2): 136-142.
  134. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clinical Endocrinology* 2006; 65(4): 486–491.
  135. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res* 2011; 34(10): 1098-1105.
  136. Jian WX, Jin J, Qin L, Fang WJ, Chen XR, Chen HB, Su Q, Xing HL. Relationship between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in the middle-aged and elderly population. *Singapore Med J.* 2013;54(7): 401-405.
  137. Ferreira MM, Teixeira PD, Mansur UA, Reuters VS, Almeida CP, Vaisman M. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive patients with subclinical hypothyroidism. *Arg Bras Cardiol* 2010; 94(6): 806-812.
  138. Liu D, Jiang F, Shan Z, Wang B, Wang J, Lai Y, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2010; 24(2): 134-138.
  139. Duan Y, Wang X, Peng W, Feng Y, Tang W, Wu X, et al. Gender-specific associations between SH and blood pressure in Chinese adults. *Endocrine* 2009. 36(3): 438-444.
  140. Ye Y, Xie H, Zeng Y, Zhao X, Tian Z, Zhang S. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure - a meta-analysis of observational studies. *Endocr Pract.* 2014;20(2): 150-158.
  141. Nagasaki T, Inaba M, Yamada S, Shirakawa K, Nagata Y, Kumeda Y, et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2009 Mar;160(3): 409-415.
  142. Ruge B, Balslem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism, Comparative Effectiveness Review Number 24. Oregon Evidence-based Practice Center. Agency for Healthcare Research and Quality (US); Publication No. 11(12)-EHC033-EF October 2011.
  143. Razvi C, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The Incidence of Ischemic Heart Disease and Mortality in People with Subclinical Hypothyroidism: Reanalysis of the Wickham Survey Cohort *J Clin Endocrinol Metabol* 2010;95(4): 1734-1740.
  144. Lakoumentas JA., Panou FK, Kotseroglou VK, Aggeli KI, Harbis PK. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J. Cardiol* 2005; 46:52-58.
  145. Teixeira P de F, Reuters VS, Almeida CP, Ferreira MM, Wagman MB, Reis FA, et al. Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in subclinical hypothyroidism. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52: 222-228.



146. Bianchi GP, Zccheroni V, Solaroli E, Vescini F, Cerutti R, Zoli M, et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Quality of Life Research* 2004; 13: 45–54.
147. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cefinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Archives of Medical Research* 2006; 37: 133–139.
148. Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, Ryan JJ, Stern RA. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28: 111-118.
149. Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, Asvold BO, Weiler S, Vittinghoff E, et al. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9): 3353-3362.
150. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000;10: 251-259.
151. Lindemann RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999; 47: 703-709.
152. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Jama* 2006;295: 1033–1041.
153. Dörr M, Wolff B, Robinson DM, John U, Lüdemann J, Meng W, et al. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 673–677.
154. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical Endocrinology* 2004; 61: 232–238.
155. Turnbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clinical Endocrinology* 1977; 7: 495-508.
156. Efstathiadou Z, Bitsis S, Millionis HJ, Kukuvitis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. Lipid profile in SH:is L-thyroxine substitution beneficial. *Eur J of Endoc.* 2001;145: 705-710.
157. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72: 404-410.
158. Bindels AJ, Westendorp RG, Frölich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle-aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 1999;50: 217-220.
159. Isles CG, Paterson JR. Identifying patients at risk for coronary heart disease: implications from trials of lipid- lowering drug therapy. *Quarterly Journal of Medicine* 2000; 93 :567–574.
160. La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effects of statins on risk of coronary artery disease. *JAMA* 1999; 282 :2340–2346.

161. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Melo BA, et al: Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res* 2008;40: 50-55.
162. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2097–2100.
163. Oztutk S, Alcelik A, Ozyasar M, Dikbas O, Ayhan S, Ozlu F, Erdem A, et al. Evaluation of left ventricular systolic asynchrony in patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiology Journal* 2012; 19: 374-380.
164. Ozturk S, Dikbas O, Baltaci D, Ozyasar M, Erdem A, Eyhan SS, Ozlu F, et al. Evaluation of atrial conduction abnormalities and left atrial mechanical functions in patients with subclinical hypothyroidism. *Polish Journal of Endocrinology* 2012; 63: 286-293.
165. Tadic M, Ilic S, Cuspidi C, Ivanovic B, Bukarica L, Kostic N, Marjanovic T, et al. Left and right atrial phasic function and deformation in untreated patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014 Sep 12.

## ПРИЛОГ НА КРАТЕНКИ

СкХ- супклинички хипотироидизам  
TSH- тиростимулирачки хормон  
fT3- слободен тријотиронин  
fT4- слободен тетрајодтиронин  
anti-TPO - антитела кон тироидната пероксидаза  
anti-Tg - антитела кон тироглобулин  
M mode ехокардиографија - едно-димензионална ехокардиографија  
2D ехокардиографија- дво-димензионална ехокардиографија  
TDI- Tissue Doppler Image (мерења од ткивен Доплер) ехокардиографија  
PW- пулсен Доплер  
LDL-C- low density lipoprotein- cholesterol  
HDL-C- high density lipoprotein- cholesterol  
SF-36 прашалник – кратка форма на прашалник која содржи 36 прашања за проценка на здравствениот квалитет на живот  
E- ран трансмитрален проток  
A- доцен трансмитрален проток  
A dur- времетраење на А бранот  
MPI- миокарден перформанс индекс  
DT- време на децелерација на Е бранот  
e' - рана дијастолна миокардна брзина од атријска контракција  
a' - доцна дијастолна миокардна брзина од атријска контракција  
e' sep.-брзина на рана дијстолна релаксација на миокардот мерена на митралниот анулус септално  
e' lat.- брзина на рана дијстолна релаксација на миокардот мерена на митралниот анулус латерално  
e' average-просечна вредност од e' sep. и e' lat.  
GLS- global longitudinal strain  
s- врвна систолна брзина низ пулмоналните вени  
d- врвна антероградна дијастолна брзина низ пулмоналните вени  
Ar- врвна брзина на ретроградниот пулмонален венски проток во тек на атријална контракција, реверен проток  
Ar dur- времетраење на Ar

s/TDI- s бран, односно врвна брзина за време на систолна ејекција од ткивен  
Доплер  
ET- време на ејекција  
EF- ејекциона фракција  
FS- фракција на скратување  
LVEDD- лево-ентрикуларен крајно дијастолен дијаметар  
LVESD- лево-ентрикуларен крајно систолен дијаметар  
IVS- интерентрикуларен септум  
PW- заден сид на лева комора  
LA- лево атријален дијаметар  
LA area- лево-атријална површина  
LAVI- лево-атријален волумен корегиран за телесната површина  
BSA- телесна површина  
Ao- дијаметар на коренот на аортата  
IVRT- изоволуметриско време на релаксација  
IVCT- изоволуметриско време на контракција  
L-тироксин- левотироксин  
САД- Соединети Американски Држави  
АТА- Американска Тироидна Асоцијација  
ААСЕ- Американска Асоцијација на Клинички Ендокринолози  
NHANES- National Health and Nutrition Examination Survey  
DNA- дезоксирибонуклеинска киселина  
Ca<sup>++</sup>-АТФ-аза- калциум активирачка аденозин трифосфатаза  
Na/K-АТФ-аза- натриум/калиум аденозин трифосфатаза  
волтажни K<sup>+</sup>-канални- волтажни калиумови канали  
NO- азотен оксид  
T<sub>E-e'</sub>- разлика помеѓу интервалот од QRS комплексот до појавата на E и  
интервалот од QRS комплексот до појавата на e'  
ASE- American Society of Echocardiography  
 $\chi^2$  тест- хи-квадрат тест

## ПРИЛОГ НА ТАБЕЛИ, СЛИКИ И ГРАФИКОНИ

*Слика 1.1.* Места на дејство на тријодтиронин во кардијалните миоцити

*Слика 1.2.* Одредување на волумените на левата преткомора

*Слика 1.3.* Одредување на волумените и EF според Симпсон користејќи двошуплински и четворшуплински пресек

*Слика 1.4.* Нормален митрален проток во дијастола, лево, проток низ пулмоналните вени, десно

*Слика 1.5.* Нормален проток на ниво над митраленанулус добиен на ткивен Доплер

*Слика 1.6.* Одредувањена ареата на левата преткомора

*Слика 1.7.* Промени во полнењето на левата комора- стадиуми на дијастолна дисфункција (нормален наод, нарушена релаксација, рестриктивен тип)

*Табела 5.1.* Општи и хормонални карактеристики на испитуваните групи

*Табела 5.2.* Разлика во општите, ендокринолошките и липидни параметри пред и после тироидна супституциона терапија кај испитуваната група

*Табела 5.3.* Разлика помеѓу испитуваните параметри кај пациентите со СкХ со  $TSH \leq 7,0mU/L$  и  $TSH < 7,0mU/L$

*Табела 5.4.* Разлика помеѓу испитуваните параметри кај пациентите со СкХ со  $TSH \leq 7,0mU/L$  пред и после тироидна супституциона терапија

*Табела 5.5.* Разлика помеѓу испитуваните параметри кај пациенти со СкХ со  $TSH > 7,0mU/L$  пред и после тироидна супституциона терапија

*Табела 5.6.* Разлика во испитуваните параметри помеѓу испитуваната и контролна група после елиминирање на сите мажи и сите жени во менопауза

*Табела 5.7.* Ехокардиографски карактеристики на испитуваните групи

*Табела 5.8.* Разлика во ехокардиографските параметри помеѓу контролната група и пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0mU/L$

*Табела 5.9.* Разлика во ехокардиографските параметри помеѓу контролната група и пациентите со СкХ со вредност на  $TSH > 7,0mU/L$

*Табела 5.10.* Разлика во ехокардиографските параметри во испитуваната група пред и после терапија

*Табела 5.11.* Разлика во ехокардиографските параметри пред терапија кај пациентите со СкХ со вредност на TSH помала и поголема од  $7,0mU/L$

*Табела 5.12.* Разлика во ехокардиографските параметри после терапија кај пациентите со СкХ со вредност на TSH помала и поголема од 7,0 mU/L

*Табела 5.13.* Разлика во ехокардиографските параметри пред и после терапија кај пациентите со СкХ со вредност на  $TSH \leq 7,0$  mU/L

*Табела 5.14.* Разлика во ехокардиографските параметри пред и после терапија кај пациентите со СкХ со вредност на  $TSH > 7,0$  mU/L

*Табела 5.15.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз EF

*Табела 5.16.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз LVEDd

*Табела 5.17.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз LVEDvol

*Табела 5.18.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз LVESvol

*Табела 5.19.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз E/A

*Табела 5.20.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз DT

*Табела 5.21.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз E/e' sep.

*Табела 5.22.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз E/e' lat.

*Табела 5.23.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз E/e' average

*Табела 5.24.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз A dur

*Табела 5.25.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз Ar dur

*Табела 5.26.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз IVCT

*Табела 5.27.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз IVRT

*Табела 5.28.* Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз MPI

Табела 5.29. Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз s/d

Табела 5.30. Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз GLS

Табела 5.31. Униваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони врз s/TDI

Табела 5.32. Мултиваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони, возраст и ВМІ врз ехокардиографските параметри

Табела 5.33. Разлика во ехокардиографските параметри помеѓу контролната и испитуваната група после елиминирање на сите мажи и сите жени во менопауза

Табела 5.34. Мултиваријантна анализа на независното влијание на тироидните хормони, возраст, БМИ и менопауза врз ехокардиографските параметри

Графикон 5.1. Процентуална застапеност на симптомите и знаци за хипотироидизам кај трите анализирани групи

Графикон 5.2. Процентуална застапеност на тироидните антитела кај трите испитувани групи

Графикон 5.3. Просечен тироиден волумен кај трите испитувани групи

Графикон 5.4. Графички приказ на просечната висина на систолниот крвен притисок кај трите испитувани групи

Графикон 5.5. Графички приказ на просечните вредности на липидните параметри кај трите испитувани групи

Графикон 5.6. Процентуална застапеност на симптомите и знаци на хипотироидизам кај СкХ пред и после тироидна супституциона терапија

Графикон 5.7. Процентуална застапеност на тироидните антитела кај СкХ пред и после тироидна супституциона терапија

Графикон 5.8. Тироиден волумен кај СкХ пред и после тироидна супституциона терапија

Графикон 5.9. Просечна вредност на липидните параметри кај СкХ пред и после тироидна супституциона терапија

Графикон 5.10. Позитивна корелација помеѓу TSH и систолниот крвен притисок

Графикон 5.11. Позитивна корелација помеѓу TSH и триглицеридите

Графикон 5.12. Позитивна корелација помеѓу TSH и вкупниот холестерол

Графикон 5.13. Позитивна корелација помеѓу TSH и тироидниот волумен

*Графикон 5.14.* Позитивна корелација помеѓу TSH и процентот на застапени симптоми за хипотироидизам

*Графикон 5.15.* Негативна корелација помеѓу fT4 и систолниот крвен притисок

*Графикон 5.16.* Негативна корелација помеѓу fT4 и процентот на застапени симптоми за хипотироидизам

*Графикон 5.17.* Графички приказ на просечните вредности на E/A во контролната и испитуваната група

*Графикон 5.18.* Графички приказ на просечните вредности на E/e' ser. во контролната и испитуваната група

*Графикон 5.19.* Графички приказ на просечните вредности на MPI во контролната и испитуваната група

*Графикон 5.20.* Графички приказ на просечните вредности на GLS во контролната и испитуваната група

*Графикон 5.21.* Графички приказ на просечните вредности на s/TDI во контролната и испитуваната група

*Графикон 5.22.* Графички приказ на просечните вредности на EF пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група

*Графикон 5.23.* Графички приказ на просечните вредности на E/e' ser. пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група

*Графикон 5.24.* Графички приказ на просечните вредности на A dir пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група

*Графикон 5.25.* Графички приказ на просечните вредности на MPI пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група

*Графикон 5.26.* Графички приказ на просечните вредности на GLS пред и после терапија со L-тироксин кај испитуваната група

*Графикон 5.27.* Негативна корелација помеѓу TSH и EF

*Графикон 5.28.* Позитивна корелација помеѓу TSH и E/e' ser.

*Графикон 5.29.* Негативна корелација помеѓу TSH и GLS

*Графикон 5.30.* Негативна корелација помеѓу fT4 и MPI