

---

Aleksandar Đenić<sup>1</sup>, Nataša Vidić<sup>2</sup>

## **POREMEĆAJI KARDIOVASKULARNE FUNKCIJE I EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA SRCA U MANIFESTNOM I SUBKLINIČKOM HIPOTIREOIDIZMU**

**Sažetak:** Smanjenje tireoidne funkcije dovodi do promena u kardiovaskularnoj hemodinamici, promena u kontraktilnosti miokarda i ubrzane ateroskleroze. Periferna cirkulacija u hipotireoidizmu se karakteriše povećanom vaskularnom rezistencijom i prolongiranim cirkulatornim vremenom. Endotelna disfunkcija koja se javlja kod hipotireoidnih pacijenata predisponira razvoj ateroskleroze i povećava arterijski stiffness. Uticaj subkliničkog hipotireoidizma na kardiovaskularni sistem ispoljava se kroz sistolnu i dijastolnu srčanu funkciju, miokardnu anatomiju i toleranciju napora. Subklinička hipotireoza u akutnom infarktu miokarda povećava 3.6 puta kardijalni mortalitet i 2.3 puta sveukupni mortalitet. Manifestni hipotireoidizam se karakteriše hiperholesterolemijom, značajno povišenim LDL holesterolom i apolipoproteinom B. Subklinička hipotireoza je udružena sa malim porastom LDL holesterola, smanjenjem HDL holesterola, povećavajući rizik za razvoj ateroskleroze i koronarne arterijske bolesti. Izovolumsko relaksacijsko vreme (IVRT) je značajno produženo u hipotireoidnih pacijenata, što ukazuje na oštećenu pasivnu relaksaciju leve komore. Globalni "strain" desne komore i "strain" slobodnog zida desne komore su sniženi kod hipotireoidnih pacijenata u odnosu na zdrave subjekte. Ove promene su kompletno reverzibilne nakon primene tireosupstitucione terapije i većinom nakon 6 meseci primene L-tiroksina.

**Ključne reči:** hipotireoidizam, L-tiroksin, subklinička hipotireoza, hiperholesterolemija, ateroskleroza, dijastolna disfunkcija

Tireoidni hormoni ispoljavaju efekte na srce i periferni vaskularni sistem smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije (SVR), povećanjem srčane frekvence

---

<sup>1</sup> Aleksandar Đenić, Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, djenic.cigota@gmail.com

<sup>2</sup> Nataša Vidić, Opšta bolnica Užice, natasa.neskovic977@gmail.com

u miru (pozitivno hronotropno dejstvo), pojačanjem kontraktilnosti leve komore (pozitivno inotropno dejstvo) i povećanjem volumena krvi i cirkulišuće tečnosti. (1)

Dejstvom tireoidnih hormona na krvne sudove dolazi do smanjenja rezistencije perifernih arteriola kroz direktne efekte na glatke mišiće krvnih sudova i smanjenjem srednjeg arterijskog pritiska koji u bubrežima dovodi do aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i povećanja renalne apsorpcije natrijuma. Trijodtironin povećava i sintezu eritropoetina, što dovodi do povećanja mase eritrocita. Ove promene kombinovano dovode do povećanja volumena krvi i preload-a. U hipertireozii ovi efekti dovode do povećanja cardiac outputa za 50-300%, a u hipotireozii do smanjenja cardiac outputa za 30-50%. (2)

Tireoidni hormoni ispoljavaju uticaj na metabolizam lipida putem nekoliko mehanizama. Trijodtironin indukuje povećanu LDL degradaciju posredovanu povećanjem broja LDL receptora, bez promena u afinitetu LDL-a za svoj receptor. (3) Nekoliko ključnih enzima jetre uključenih u metabolizam lipida pod direktnim su uticajem trijodtironina koji ispoljava transkripcione efekte posredstvom tireoidnih receptora (TR), vezujući se za T3 element (TRES) kao vezujuće mesto tireoidnog receptora (TR) za trijodtironin (T3). TRES predstavlja promotor region hepatične lipaze i gena apolipoproteina A1. Sterol-regulatorni-element vezujućeg proteina 2 je pod regulatornom ulogom tireoidnih hormona koji indukuju porast ekspresije LDL receptora. Trijodtironin je važan u hepatičkoj degradaciji holesterola u žučne kiseline povećavajući transkripciju enzima holesterol-7alfa-hidroksilaze koja je uključena u taj proces. (4)

### ***Hipotireoidizam i kardiovaskularna funkcija***

Smanjenje tireoidne funkcije dovodi do promena u kardiovaskularnoj hemodinamici, promena u kontraktilnosti miokarda i ubrzane ateroskleroze. U izraženoj hipotireozii smanjen je cardiac output kao rezultat smanjenja udarnog volumena i srčane frekvence. (5)

Preload zavisi od ukupnog volumena krvi i venskog punjenja, kao i od kontraktilne aktivnosti pretkomora i mogućnosti punjenja komora. U hipotireoidnih pacijenata preload je smanjen, što je u korelaciji sa smanjenjem volumena krvi u hipotireozii. (2)

Periferna cirkulacija u hipotireoidizmu karakteriše se povećanom vaskularnom rezistencijom i prolongiranim cirkulatornim vremenom. To rezultira u redistribuciji cirkulišuće tečnosti i smanjenju renalnog protoka. Plazma reninska aktivnost i nivoi aldosterona su smanjeni u hipotireozii, što sugeriše da renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS) ima manju ulogu u razvoju hipertenzije indukovanoj hipotireoidizmom. S obzirom na to da je volumen plazme smanjen u hipotireozii najveći doprinos razvoju hipertenzije povećana je periferna vaskularna rezistencija. Povećan afterload može dalje redukovati cardiac output, što doprinosi prolongiranom cirkulacionom

vremenu. Miokard u hipotireozi karakteriše povećanje afterload-a koje je energetski neefikasno uprkos niskom stepenu ukupne potrošnje kiseonika. Afterload je povećan kao rezultat povećane sistemske vaskularne rezistencije i arterijskog stiffness-a i jedan je od važnih determinišućih faktora miokardne potrošnje kiseonika. (6)

Povećanje dijastolnog krvnog pritiska je često u hipotireozi sa sniženjem vrednosti postizanjem eutireoidnog stanja. U izraženom hipotireoidizmu sistemska arterijska hipertenzija je prisutna kod oko 30% pacijenata, povišen je srednji arterijski pritisak i oko 20% pacijenata ima dijastolnu hipertenziju. (7)

Endotelna disfunkcija, koja se javlja kod hipotireoidnih pacijenata, predisponira razvoj ateroskleroze i povećava arterijski stiffness. Povećani centralni arterijski stiffness može dalje doprineti razvoju hipertenzije u hipotireoidizmu. Aortni stiffness i sistemska vaskularna rezistencija su povećani kod svih pacijenata sa hipotireoidizmom, bez obzira da li imaju ili nemaju hipertenziju; efekti ova dva stanja su aditivna. (8) Aortni stiffness i sistemska vaskularna rezistencija se smanjuju tokom L-tiroksin terapije u hipotireoidnih pacijenata sa normalnim krvnim pritiskom i kod pacijenata sa perzistentnom hipertenzijom. Međutim, pacijenti sa višim bazalnim vrednostima aortnog stiffness-a imaju manju verovatnoću normalizacije sistolnog krvnog pritiska koje korelira sa smanjenjem aortnog stiffness-a. Oštećenje elastičnih svojstava aorte može biti uzrok nepotpune normalizacije krvnog pritiska nakon supstitucione terapije kod 50% pacijenata sa hipotireoidizmom i hipertenzijom, što zahteva potrebu za dodatnom antihipertenzivnom terapijom. (9)

Uticaj subkliničkog hipotireoidizma na kardiovaskularni sistem ispoljava se kroz sistolnu i dijastolnu srčanu funkciju, miokardnu anatomiju i toleranciju napora. Brojne opservacione studije su pokazale da osobe sa tireoidnom disfunkcijom imaju lošiji kardiovaskularni ishod, uključujući i povećan mortalitet. Čak i male promene u koncentraciji tireoidnih hormona mogu se negativno odraziti na kardiovaskularni sistem. Subklinički hipotireoidizam je snažan nezavisni faktor rizika za oboljenje koronarnih krvnih sudova. Prospektivne opservacione studije su pokazale da je subklinička hipotireoza u akutnom infarktu miokarda (AIM) udružena sa lošijim kardiovaskularnim ishodom. Subklinička hipotireoza u akutnom infarktu miokarda povećava 3.6 puta kardijalni mortalitet i 2.3 puta sveukupni mortalitet. (10)

Subklinička hipotireoza u vremenu oko akutnog infarkta miokarda (AIM) predstavlja stanje koje favorizuje srčanu insuficijenciju. AIM dovodi do nižih serumskih nivoa tireoidnih hormona, kao i do nishodne regulacije tireoidnih receptora u miokardu, dovodeći do tkivnog hipotireoidizma. Prospektivna studija Friberga i sarad. je pokazala da se nivo tireoidnih hormona rapidno smanjuje nedelju dana nakon AIM. (11) Druga studija Friberga i sarad. je pokazala da je intrahospitalni mortalitet i mortalitet nakon otpusta iz bolnice veći u pacijenata koji su imali niže vrednosti tireoidnih hormona u serumu nakon AIM, što govori u prilog da je hipotireoidno stanje udruženo sa lošijom prognozom. (12) U poređenju sa drugim organima srce je mnogo vulnerabilnije u

hipotireoidnom stanju, zato što kardiomiociti nemaju sposobnost konverzije prekursora T4 u T3, kao što je to slučaj u drugim organima. Time se može objasniti zašto i blaga tireoidna disfunkcija ima izraženije efekte na srce u odnosu na druge organe. (3)

### ***Rizik za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest u pacijenata sa hipotireoidizmom***

Manifestni hipotireoidizam se karakteriše hiperholesterolemijom, značajno povišenim LDL holesterolom i apolipoproteinom B. Zbog smanjenog frakcionog klirensa LDL-a, kao posledice smanjenog broja LDL receptora u jetri, smanjen je katabolizam LDL holesterola i time prolongiran njegov poluživot u cirkulaciji. Primenom tireosupstitucije dolazi do signifikantnog poboljšanja katabolizma LDL partikula u jetri posredstvom aktivacije LDL receptorske mRNA. Opservacione studije su pokazale da hipotireoidizam uzrokuje kvalitativne promene cirkulišućih lipoproteina povećavajući njihovu aterogenost. LDL je osetljiviji na oksidaciju u pacijenata sa hipotireoidizmom sa normalizacijom oksidacije postizanjem eutireoidnog stanja. (4) Hipotireoidizam je udružen sa reverzibilnom redukcijom aktivnosti holesterol-estar transfer proteina, hepatične endotelijalne lipaze, 7-alfa hidroksilaze i hepatičkog LDL receptora. Nivo lipoproteina(a) je povišen u hipotireoidnih pacijenata, ali je nejasan odgovor na tireosupstituciju, mada je nekoliko studija pokazalo smanjenje nivoa lipoproteina(a) na terapiju L-tiroksinom. Trijodtironin i HDL holesterol su u obrnutoj korelaciji sa razvojem koronarne bolesti. Hipotireoidizam je udružen sa nižim nivoom HDL-a. Opservacione studije su pokazale značajan porast HDL holesterola primenom L-T4 terapije i normalizacijom nivoa TSH u serumu. (13)

Hiperhomocisteinemija je nezavisni faktor rizika za okluzivnu vaskularnu bolest, uključujući koronarnu aterosklerozu i predisponira razvoj ateroskleroze stimulišući LDL oksidaciju, endotelnu disfunkciju i vaskularno oštećenje endotelnih ćelija. Hiperhomocisteinemija se javlja kod pacijenata u hipotireoidizmu zbog smanjene glomerularne filtracije homocisteina (smanjen klirens homocisteina), a nedostatak tireoidnih hormona utiče na smanjenu aktivnost enzima uključenih u metabolizam folate, što dovodi do povećanja nivoa kreatinina i smanjenja koncentracije folata i vitamina B12. Nakon postizanja adekvatne tireosupstitucije nivoi homocisteina u krvi se normalizuju. Smanjenje homocisteina u krvi za 2–5 mikromol/L, što se postiže primenom L-tiroksina i postizanjem optimalnih nivoa TSH, značajno se snižava kardiovaskularni rizik. Nasuprot manifestnom hipotireoidizmu, subklinička hipotireoza nije udružena sa hiperhomocisteinemijom i u kliničkim studijama nije primećeno signifikantno sniženje homocisteina u krvi nakon tretmana subkliničke hipotireoze sa L-T4. (14)

Povišeni nivoi C-reaktivnog proteina (CRP), endotelna disfunkcija i abnormalnosti koagulacije predstavljaju dodatni faktor rizika za aterosklerozu u hipotireoidnih pacijenata. (5)

Stepen hipotireoidizma determiniše efekte na koagulacione parametre. U jednoj studiji su poređene žene sa umerenim hipotireoidizmom (TSH 10-50mU/L) i težom hipotireozom (TSH>50 mU/L) u odnosu na žene sa eutireoidnim stanjem i mereni su nivoi hemostatskih parametara u krvi. Žene sa umerenom hipotireozom su imale smanjenje fibrinolitičke aktivnosti, sa smanjenjem nivoa D-dimera, povišenom alfa2-antiplazmin aktivnošću i povišenim nivoom tkivnog plazminogen aktivator antigena i plazminogen aktivator inhibitor antigena. Suprotno, žene sa teškom formom hipotireoze su imale visoke nivoe D-dimera, sniženu alfa2-antiplazmin aktivnost i snižene nivoe tkivnog plazminogen aktivator antigena i plazminogen aktivator inhibitor antigena. Ovi rezultati su sugerisali povećan rizik za trombozu koji može precipitirati pojavu infarkta miokarda i mozga kod umerene forme hipotireoze i povećanom sklonošću ka krvarenju kod pacijenata sa težom formom hipotireoze. (15)

Mnoge studije su pokazale da su insulinska rezistencija i metabolički sindrom nezavisni faktori rizika za kardiovaskularna oboljenja, čak i kod osoba koje nemaju šećernu bolest. Iako hipotireoidizam nema direktan uticaj na razvoj insulinske rezistencije, smanjeni nivoi tireoidnih hormona u krvi mogu amplifikovati povišen kardiovaskularni rizik udružen sa insulinskom rezistencijom delujući na povišenje nivoa ukupnog i LDL holesterola. (4)

Subklinička hipotireoza je udružena sa malim porastom LDL holesterola, smanjenjem HDL holesterola povećavajući rizik za razvoj ateroskleroze i koronarne arterijske bolesti. Ove promene su zasnovane na značajnom uticaju tireoidnih hormona na lipidni metabolizam. (16) Subklinički hipotireoidizam sa blagim stepenom tireoidne disfunkcije može indukovati razvoj ateroskleroze na različite načine – putem endotelne disfunkcije i poremećenih koagulacionih parametara. Dodatni faktori rizika koji doprinose povećanju prevalencije infarkta miokarda u subkliničkom hipotireoidizmu su poznati faktori rizika za razvoj koronarnog arterijskog oboljenja: hiperholesterolemija, hipertenzija, pušenje i diabetes mellitus. Pacijenti u subkliničkoj hipotireozici, koji su imali i niže vrednosti ukupnog holesterola u odnosu na kontrolnu grupu, imali su manifestno aterosklerotsko vaskularno oboljenje, što sugeriše da drugi faktori doprinose povećanom riziku za razvoj ateroskleroze. Smatra se da povišene koncentracije LDL holesterola, povećana LDL oksidacija, povišeni trigliceridi i lipoprotein (a) u serumu mogu objasniti udruženost subkliničke hipotireoze i kardiovaskularnih oboljenja. (17)

Jasan dokaz povećane prevalencije aterosklerotskog kardiovaskularnog oboljenja u subkliničkoj hipotireozici pokazan je u velikoj randomizovanoj studiji u kojoj je učestvovalo 1.149 žena koje su živele u Roterdamu starijih od 55 godina (Roterdamska studija). Ova studija je pokazala da žene srednjih godina sa subkliničkom hipotireoidozom imaju veću verovatnoću za razvoj infarkta miokarda i kalcifikacije zida aorte. Žene sa TSH većim od 4 mU/L (a normalnim vrednostima FT4) imale su

veću prevalencu koronarne arterijske bolesti u odnosu na kontrolni uzorak sa TSH manjim od 4 mU/L. Rotterdamskom studijom je utvrđeno da žene sa povišenim titrom antiperoksidaza antitela, a normalnom tireoidnom funkcijom imaju sličnu prevalencu ateroskleroze i infarkta miokarda kao i eutireoidne žene bez povišenih antitela na tireoidnu peroksidazu, što sugerirše da je razvoj ateroskleroze posredovan relativnom deficijencijom tireoidnih hormona, pre nego imunološkom disfunkcijom. (18)

### ***Efekat tireosupstitucione terapije na kardiovaskularni sistem***

Kod većine pacijenata cilj tireosupstitucione terapije je da TSH bude između 0,5 i 2,5 mU/L, čime se izbegava efekat neadekvatne tireosupstitucije. Optimalna tireosupstituciona terapija mora uzeti u obzir životno doba pacijenta, kao i uzrok hipotireoidizma. Puna doza terapije L-tiroksina može se sa sigurnošću dati mlađim pacijentima sa manifestnim hipotireoidizmom koji nemaju kardiovaskularno oboljenje. Kod starijih pacijenata sa poznatim ili suspektnim koronarnim oboljenjem ili kod pacijenata sa manifestnim srčanim oboljenjem tireosupstitucionu terapiju trebalo bi započeti malim dozama i postepeno povećavati uz monitoring pacijentovog zdravstvenog stanja. (19)

U velikim retrospektivnim studijama novonastala angina pectoris i infarkt miokarda se relativno retko pojavljuju nakon administracije tireoidnih hormona. Korisni efekti tireosupstitucije su mnogo češći u smanjenju anginalnih simptoma (38%) u odnosu na pogoršanja angine (16%). Jednogodišnji kardiovaskularni mortalitet kod ovih pacijenata sa dijagnostikovanom anginom i tretiranim hipotireoidizmom je bio 3%, što je manje u odnosu na jednogodišnji kardiovaskularni mortalitet od 9% do 15% koji je zabeležen kod pacijenata sa anginom tokom istog perioda posmatranja. Administracija tireoidnih hormona dovodi do poboljšanja miokardne kontraktilnosti i dijasolne funkcije i redukuje afterload, što je glavna determinanta potrošnje kiseonika. Ovim se može objasniti kako terapija tireoidnim hormonima poboljšava efikasnost miokarda i dovodi do regresije anginalnih simptoma u hipotireoidnih pacijenata. Pogoršanje angine, infarkt miokarda i smrt se mogu javiti kada se L-tiroksin terapija započne punim dozama kod starijih pacijenata sa ishemijskim oboljenjem miokarda. Suprotno, ventrikularne aritmije se mogu poboljšati ili kompletno rešiti nakon terapije sa L-tiroksinom. (20)

Najnoviji konsenzusi formulisani za vodiče za terapiju pacijenata sa subkliničkim hipotireoidizmom preporučuju započinjanje terapije L-tiroksinom kod pacijenata sa subkliničkom hipotireoidozom sa vrednostima TSH iznad 10 mU/L u cilju prevencije progresije u manifestni hipotireoidizam. Tireosupstituciona terapija poboljšava lipidni profil i smanjuje kardiovaskularni rizik kod pacijenata koji su bili uključeni u više selektovanih studija, a koji su imali TSH veći od 10 mU/L, što je dalo podršku u stavu da treba tretirati pacijente sa subkliničkim hipotireoidizmom. (21)

### ***Promene ehokardiografskih parametara u manifestnom i subkliničkom hipotireoidizmu***

Tokom razvoja tireoidne disfunkcije dolazi do promena u strukturi i funkciji miokarda što se može ispoljiti: 1. strukturalnim i funkcionalnim remodelingom leve komore koji mogu dovesti do oslabljene sistolne, dijastolne i globalne funkcije leve komore; 2. poremećenom mehanikom leve komore; 3. poremećenom strukturom, dijastolnom i globalnom funkcijom desne komore; 4. poremećenom mehanikom desne komore. (17)

Smanjena dijastolna funkcija je detektibilna u ranoj fazi razvoja hipotireoidoze. Izovolumsko relaksacijsko vreme (IVRT) je značajno produženo u hipotireoidnih pacijenata, što ukazuje na oštećenu pasivnu relaksaciju leve komore, što dovodi do smanjenog ranog punjenja u dijastoli. Dopler ehokardiografijom registrovan odnos rani/kasni (E/A) dijastolni transmitralni protok je već snižen u ranim fazama razvoja hipotireoidizma. Ova stanja su kompletno reverzibilna nakon 3–6 meseci adekvatne tireosupstitucione terapije. Dijastolna disfunkcija može da dovede do povećanog morbiditeta, smanjene tolerancije napora i dijastolne srčane insuficijencije. Pojedine studije su ukazale na redukciju dijametra korena aorte nakon primene tireosupstitucione terapije, što se reflektuje poboljšanjem aortne komplijanse i može biti udruženo sa poboljšanjem dijastolne funkcije. U hipotireozu se može detektovati asimetrična septalna hipertrofija koja je u određenom stepenu reverzibilna postizanjem eutireoidnog stanja. Ovo stanje se može posmatrati i kao jedan od uzroka dijastolne disfunkcije leve komore, ali i kao adaptivni odgovor na povećani afterload, pogotovo u starijih. (22) Monzani i sarad. su pokazali porast indeksa mase leve komore u subkliničkom hipotireoidizmu u odnosu na kontrolu, a primena L-tiroksin terapije dovodi do redukcije mase i debljine zida leve komore. Mehanizam koji dovodi do hipertrofije leve komore u tireoidnoj disfunkciji je porast sistemske vaskularne rezistencije i aktivacija simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), koji imaju značajnu ulogu u hemodinamici i strukturnim promenama leve komore. (23)

Redukcija mase leve komore nakon primene L-tiroksina ima pozitivne efekte na poboljšanje dijastolne disfunkcije. Pulsnim tkivnim Doplerom se može detektovati prolongirano miokardno prekontrakcijsko vreme i miokardno relaksacijsko vreme na nivou posteriornog septuma i mitralnog anulusa, što ukazuje na oštećenu sistolnu i dijastolnu funkciju u hipotireoidizmu. (24)

Uticaj manifestne i subkliničke hipotireoze na sistolnu funkciju je kontroverzan. Senzitivne ehokardiografske metode, posebno tokom fizičkog stresa, pokazale su promene sistolne funkcije kod pacijenata sa tireoidnom disfunkcijom u odnosu na kontrolne subjekte. Oštećena sistolna funkcija leve komore u miru, definisana kroz porast odnosa preejekcioni period (PEP)/ejekciono vreme leve komore (LVET) i produženje vremena preejekcionog perioda leve komore (PEP) prikazana je u nekoliko

studija koje su obuhvatile pacijente sa subkliničkim hipotireoidizmom u odnosu na kontrolne grupe. Ove promene su kompletno reverzibilne nakon primene tireosupstitucione terapije i većinom nakon 6 meseci primene L-tiroksina. (25)

Pojedine studije ukazuju i na depresiju globalnog longitudinalnog "strain"-a leve komore i "strain"-a lateralnog zida i interventrikularnog septuma leve komore kod pacijenata sa subkliničkim hipotireoidizmom. Promene mehanike leve komore se povlače nakon primene tireosupstitucione terapije. Ovi rezultati ukazuju da hipertrofija leve komore nije jedini mehanizam odgovoran za disfunkciju leve komore u subkliničkoj hipotireozii. Hemodinamske promene u subkliničkom hipotireoidizmu dovode do porasta sistemske vaskularne rezistencije, što ima veoma važnu ulogu u odnosu između tireoidnih hormona i mehanike leve komore. U subkliničkom hipotireoidizmu oštećena funkcija leve komore i kardiorespiratorna adaptacija na napor postaju manifestni tokom opterećenja. Ove promene su reverzibilne nakon uspostavljanja eutireoidnog stanja. (26)

Desna komora je ehokardiografski manje proučavana, uglavnom zbog komplikovanije anatomije i nedostatka pouzdanih i dostupnih tehnika snimanja. Postoje oprečne studije o uticaju tireoidne disfunkcije na debljinu zida desne komore. U nekoliko studija pokazano je da tireoidna disfunkcija nije dovela do promena u debljini zida desne komore, a nekoliko kontrolisanih studija je pokazalo da je došlo do porasta debljine zida desne komore, oštećene globalne i dijastolne funkcije desne komore kod pacijenata sa subkliničkim hipotireoidizmom u odnosu na kontrolne zdrave subjekte, pri čemu u tim studijama nije došlo do redukcije debljine zida desne komore nakon primene tireosupstitucione terapije, za razliku od poboljšanja globalne i dijastolne funkcije desne komore nakon uvođenja L-tiroksina. Pokazano je da je mehanika desne komore primenom "speckle tracking imaging" značajno oštećena u subkliničkom hipotireoidizmu. Globalni "strain" desne komore i "strain" slobodnog zida desne komore su sniženi kod hipotireoidnih pacijenata u odnosu na zdrave subjekte. Interakcija između desne i leve komore je jedan od najvažnijih uzroka oštećene funkcije desne komore koja nastaje povećanjem pritiska punjenja leve komore i posledičnog povećanja plućnog protoka i pritiska u desnoj komori. Mehanizam koji dovodi do remodelovanja desne komore je povišen pritisak punjenja, što se reflektuje povišenim odnosom E/e'. Drugi mogući mehanizmi hipertrofije desne komore u hipotireoidizmu su endotelna disfunkcija pulmonalne cirkulacije, povišena simpatička i RAAS aktivnost, kao i neadekvatno preuzimanje kalcijuma, što dovodi do povećane plućne vaskularne rezistencije. Velikim brojem studija dokazano je da se oštećena mehanika desne komore kompletno popravlja nakon adekvatne tireosupstitucije. (25, 26)



## *Literatura*

1. Jabbar A, Razvi S. Thyroid disease and vascular risk. *Clinical Medicine*. 2014; 14(6): 29–32.
2. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014; 127(8): 691–98.
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725–35.
4. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*. 2014; 26(6): 296–309.
5. Udovicic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017; 13(2): 55–59.
6. Ichiki T. Thyroid hormone and vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23(3): 266–75.
7. Owen PJ, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid disease and vascular function. *Thyroid*. 2007; 17(6): 519–24.
8. Delitala AP, Orru M, Filigheddu F, Pilia MG, Delitala G, Ganau A, et al. Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the SardiNIA study. *Clin Endocrinol*. 2015; 82(4): 592–7.
9. Wang J, Zheng X, Sun M, Wang Z, Fu Q, Shi Y, et al. Low serum free thyroxine concentrations associate with increased arterial stiffness in euthyroid subjects: a population-based cross-sectional study. *Endocrine*. 2015; 50(2): 465–73.
10. Molinaro S, Iervasi G, Lorenzoni V, Landi P, Srebot V, Mariani F, et al. Persistence of mortality risk in patients with acute cardiac diseases and mild thyroid dysfunction. *Am J Med Sci*. 2012; 343: 65–70.
11. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. et al. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina? *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1388–94.
12. Friberg L, Drvota V, Bjelak AH, Eggertsen G, Ahnve S. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2001; 111: 699–703.
13. Bansal SK, Yadav R. A Study of Extended Lipid Profile Including Oxidized LDL, Small Dense LDL, Lipoproteins (a) and Apolipoproteins in the Assessment of Cardiovascular Risk in Hypothyroidism Patients. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(6): BC04-BC08.
14. Zhou Y, Chen Y, Cao X, Liu C, Xie Y Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(11): 4544–53.
15. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2438–44.
16. Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014; 20: 1432–41.
17. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71:1781–96.
18. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 270–78.

19. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014; 24(12): 1670–1751.
20. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010; 122(4): 385–93.
21. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(4): 215–28.
22. Masaki M, Komamura K, Goda A, Hirotani S, Otsuka M, Nakabo A, et al. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*. 2014; 78: 1494–1500.
23. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levotroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3): 1110–15.
24. Kosar F, Sahin I, Aksoy Y, Uzer E, Turan N. Usefulness of pulsed wave tissue Doppler echocardiography for the assessment of the left and right ventricular function in patients with clinical hypothyroidism. *Echocardiography*. 2006; 23(6): 471–77.
25. Turhan S, Tulunay C, Ozduman Cin M, GURSOY A, Kilickap M, Dincer I, et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(9): 3490–93.
26. 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): 505–11.