

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 1819/15-1
Podgorica, 23.11.2023. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku – prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35 i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i inoviranu prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Benide Šahmanović Škrijelj.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN,**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 1819/15
Podgorica, 16.11.2023. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 16.11.2023. godine donijelo je

O D L U K U

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Benide Šahmanović Škrijelj broj: 1382/6-2 od 20.10.2023. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Uticao supstitucije s levotiroksin natrijumom na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkličnom hipotireozom**“ kandidata dr med Benide Šahmanović Škrijelj.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i inovirani obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 1382/6-3 od 20.10.2023. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

O B R A Z L O Ź E N J E

Dr med Benida Šahmanović Škrijelj podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom „**Uticao supstitucije s levotiroksin natrijumom na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkličnom hipotireozom**“ dana 12.05.2023. godine (Broj prijave: 681).

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 18.09.2023. godine imenovalo je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr med Benide Šahmanović Škrijelj u sastavu: prof. dr Aneta Bošković, prof. dr Snežana Vujošević i prof. dr Milica Martinović.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 10.10.2023. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:1382/6-2 od 16.10.2023. godine i predložila određene korekcije, koje je kandidatkinja ispoštovala i dostavila novu Prijavu teme, broj: 1382/6-3 od 20.10.2023. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 16.11.2023. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1382/6-2 od 16.10.2023. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTET
PREDSJEDAVAJUĆI,
Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



OCJENA PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Benida Šahmanović Škrijelj
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	6/16
Podaci o magistarskom radu	
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Uticaj supstitucije s levotiroksin natrijumom na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkličnom hipotireozom.
Na engleskom jeziku	Effect of substitution with levothyroxine sodium on the myocardial structure and function in patients with subclinical hypothyroidism.
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća	16. 11. 2023.
Naučna oblast doktorske disertacije	Interna medicina
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet (SP Medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana teme i izlaganje istraživačkog programa (ciljevi i očekivani rezultati) doktorske disertacije kandidata dr Benide Šahmanović Škrijelj pod nazivom <i>Uticaj supstitucije s levotiroksin natrijumom na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkličnom hipotireozom</i> održana je 10.10. 2023. godine u 12.30h u Sali za sastanke Dekanata Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore pred komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik 2. Prof. dr Snežana Vujošević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član 3. Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član <p>U uvodnom dijelu dvadesetominutnog izlaganja, kandidatkinja je dala obrazloženje predložene teme, prezentovala rezultate dosadašnjeg istraživanja iz oblasti, metodologiju rada, pojasnila ciljeve i hipoteze, te upoznala komisiju s planiranim koracima u daljem istraživanju. Nakon izlaganja kandidatkinje članovi komisije su dali komentare i sugestije, koje će biti od značaja za nastavak rada na izradi doktorske disertacije. Na postavljena pitanja članica komisije kandidatkinja je uspješno odgovorila. Na kraju odbrane komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja uspješno odbranila temu doktorske disertacije.</p>	
B. OCJENA PRIJAVE TEME DOKTORSKE DISERTACIJE	

B1. Obrazloženje teme

Subklinička hipotireoza (SCH) se definiše kao povišen nivo tireostimulišućeg hormona (TSH) u serumu dok je nivo tiroksina (T4) i trijodtironina (T3) u referentnim granicama. SCH se dijeli na dva stadijuma: prvi u kojem su vrijednosti TSH od 4.0 do 9.9 mIU/L i drugi stadijum koji se odnosi na vrijednosti preko 10 mIU/L. Učestalost subkliničke hipotireoze varira među populacijama i kreće se od 4 do 10%. Povećana incidencija povezana je sa starenjem, ženskim polom i suboptimalnim nivoom joda. Žene imaju dva do tri puta veću vjerovatnoću da imaju SCH nego muškarci. Uticaj tireoidnih hormona na srčanu strukturu i funkciju je obimno ispitivan. Remodelovanje srca koje se registruje u disfunkciji štitaste žljezde može se lako detektovati konvencionalnim ehokardiografskim pregledom. Subklinička strukturalna i funkcionalna oštećenja srca u SCH su od posebnog interesa i predmet su ispitivanja posljednjih nekoliko godina. Utvrđene su promjene u kontraktilnosti i deformitetu lijeve (LV) i desne komore (DV), kao i promjene u strukturi i funkciji lijeve pretkomore (LA). Do sada je objavljen veliki broj studija koji ukazuju da upotreba levotiroksin-natrijuma ne dovodi do smanjenja kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa SCH, posebno kad se radi starijoj populaciji. Supstitucija levotiroksin-natrijumom dovodi do poboljšanja, ali ne i normalizovanja disfunkcije miokarda.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Ispitivanje učestalosti promjena u strukturi i funkciji miokarda kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom.
2. Ispitivanje uticaja levotiroksin-natrijuma na srčani mišić nakon upotrebe od šest mjeseci kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom.
3. Ispitivanje korelacije između laboratorijskih parametara prije i nakon upotrebe levotiroksin-natrijuma kod pacijentkinja sa SCH:
 - TSH,
 - fT4,
 - fT3,
 - antitijela na tireoid-peroksidazu (TPO at),
 - tireoglobulinska antitijela (TG at),
 - eritrociti,
 - hemoglobin,
 - hematokrit,
 - zapremina eritrocita (MCV),
 - prosječna količina hemoglobina (MCH),
 - prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima (MCHC),
 - aspartat aminotransferaza (AST),
 - alanin transaminaze (ALT),
 - urea,
 - kreatinin,
 - brzina glomerularne filtracije (GFR)
 - holesterol,
 - triglicerid,
 - lipoproteini niske gustoće (LDL),
 - lipoproteini visoke gustoće (HDL),
 - oralni glukoza tolerans test (OGTT test).
4. Ispitivanje korelacije između ehokardiografskih parametara srca prije i nakon upotrebe levotiroksin-natrijuma kod pacijentkinja sa SCH:

- enddiastolna i endsistolna dimenzija lijeve komore (EDD i ESD LV),
- debljina septuma i zadnjeg zida (S i Pw),
- masa lijeve komore,
- relativna debljina zida lijeve komore (RWT),
- enddiastolni i endsistolni volumeni (EDV i ESV),
- Ejekciona frakcija (EF) izračunata na osnovu biplane metode po Simpsonovom pravilu,
- odnos E/A, DT, E/e,
- dimenzija i volumen lijeve pretkomore (LA, LAV),
- globalni longitudinalni strejn lijeve komore (GLSLV),
- dimenzija desne komore,
- trikuspidne anularne sistolne pokretljivosti (TAPSE),
- promjena frakcije površine (FAC),
- sistolnog pritiska desne komore (SPDK).

Hipoteze istraživanja:

1. Kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom postoje promjene u strukturi i funkciji srčanog mišića.
2. Step en oštećenja strukture i funkcije srca zavisi od nivoa TSH.
3. Pod uticajem levotiroksin-natrijuma kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom dolazi do povlačenja promjena u funkciji i strukturi srca.

B3. Materijali, metode i plan istraživanja

Ispitivanje će se sprovesti na Internoj klinici Kliničkog centra Crne Gore i privatnoj zdravstvenoj ordinaciji „Cardiolab“ na 80 ispitanica, starosti od 18 do 55 godina.

Prilikom istraživanja predviđeno je davanje saglasnosti, a zatim sprovođenje intervjua u kome ćemo uzeti anamnestičke podatke i uraditi fizikalni pregled. Prospektivno prikupiće se i analizirati podaci dobijeni anamnestički o početku bolesti, kliničkoj slici, simptomima i komplikacijama, informacije o datumu poslednje menstruacije, kao i podaci o životnim navikama, pušenju i fizičkoj aktivnosti. Potom ćemo uraditi fizikalni pregled u kome će biti određivan indeks tjelesne mase (ITM), pregled srca i pluća, pregled štitaste žlezde. Pacijentkinje će uraditi upitnik Svjetske zdravstvene organizacije o kvalitetu života kao i upitnik o kognitivnim sposobnostima pacijentkinje.^{32,33}

Ispitanice sa simptomima i znacima kardiovaskularnih oboljenja (arterijska hipertenzija, infarkt miokarda, srčana insuficijencija, arijalna fibrilacija, urođene srčane mane, oboljenja srčanih zalistaka) kao i astmom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, cirozom jetre, insuficijencijom bubrega, diabetes mellitusom tip 2, anemijom, malignitetom, dislipidemijom, koje su u menopauzi, imaju ITM preko 30 kg/m², pozitivnu porodičnu anamnezu za kardiovaskularna oboljenja, u toku studije ostanu trudne ili koriste neke lijekove za predhodno navedena oboljenja biće isključene iz studije.

Uzorkovaće se venska krv po principima dobre laboratorijske prakse koja će služiti za mjerenje koncentracije TSH, fT₄, fT₃, TPO at, TG at, AST, ALT, KKS, urea, kreatinin, holesterola, triglicerida, LDL, HDL, OGTT test.

Tireostimulusući hormon (TSH) je mjereno u serumu na aparatu Alinity, metoda hemiluminiscentni imunoesej u kojem se koriste mikročestice (CMIA) i hemiluminiscentni imunotest (CLIA). Referentne vrijednosti su od 0.35-4.95 mIU/L.

Slobodni tiroksin (fT4) je mjereno u serumu na aparatu Alinity, metoda CMIA i CLIA. Referentne vrijednosti su od 9.0-19.0 pmol/L.

Slobodni trijodtironin (fT3) je mjereno u serumu na aparatu Alinity, CMIA i CLIA. Referentne vrijednosti su od 2.4-6.0 pmol/L.

Tireoperoksidazna antitijela (TPO At) su mjerena u serumu na aparatu Alinity, metoda CMIA i CLIA. Referentne vrijednosti su < 6 IU/ml.

Tireoglobulinska antitijela (TG At) su mjerena u serumu na aparatu Alinity, metoda CMIA i CLIA. Referentne vrijednosti su < 4 IU/ml.

Holesterol je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom (SPFT). Referentne vrijednosti su < 5.0 mmol/l.

Trigliceridi su mjereni u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su našte <1.7 mmol/l, nije našte < 2.0 mmol/l.

HDL je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su > 1.15 mmol/l.

LDL je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su: umjerni kardiovaskularni rizik < 3.0 mmol/l, visok kardiovaskularni rizik < 2.5 mmol/l, izrazito visok kardiovaskularni rizik < 1.8 mmol/l.

Urea je mjerena u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom (SPFT). Referentne vrijednosti su 3.5-7.2 mmol/l.

Kreatinin je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom (SPFT). Referentne vrijednosti su 44-80 μ mol/L.

GFR je računarski parametar, koji se određuje po formuli CKD-EPI (epidemiološka saradnja u oblasti hronične bolesti bubrega). Referentna vrijednost je preko >90.

AST je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su <31 IU/L.

ALT je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su <33 IU/L.

Eritrociti su mjereni iz seruma na aparatu Sysmex 5-part diff, metodom detekcije protoka. Referentne vrijednosti su 3.9-5.2 10^{12} /L.

Hemoglobin je mjereno u serumu na aparatu Sysmex 5-part diff, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su 120-153 g/L.

Hematokrit je mjereno iz seruma na aparatu Sysmex 5-part diff, metodom impedansa. Referentne vrijednosti su 120-153 g/L.

MCV je mjereno iz seruma i predstavlja računarski parametar. Referentne vrijednosti su 82.5- 97.4 L/L.

MCH je mjereno iz seruma i predstavlja računarski parametar. Referentne vrijednosti su 26.8- 32.6 pg.

MCHC je mjereno iz seruma i predstavlja računarski parametar. Referentne vrijednosti su 311-365 g/L.

OGTT test, mjerena je glukoza u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom (SPFT). Referentne vrijednosti 0' 3.9-5.5 mmol/l, 60' < 10.2 mmol/L, 120' <7.7 mmol/L.

Nakon navedenog ćemo uraditi ehokardiografsko ispitivanje koje će se obaviti se pomoću Aplio i800 sistema (proizvođač Canon) s M4S sondom (1.5-4.3Hz). Kada je u pitanju procjena struktura, sistolna i dijasolna funkcija lijeve komore i pretkomore vršiće se sledeća mjerenja:

- enddijastolna i endsistolna dimanzija lijeve komore (EDD i ESD LV),
- debljina septuma i zadnjeg zida (S i Pw),
- masa lijeve komore,
- relativna debljina zida lijeve komore (RWT),

- enddiastolni i endsistolni volumeni (EDV i ESV),
- EF izračunata na osnovu biplane metode po Simpsonovom pravilu,
- odnos E/A, DT, E/e,
- dimenzija i volumen lijeve pretkomore (LA, LAV),
- globalni longitudinalni strejn lijeve komore (GLSLV).

Dijastolna disfunkcija lijeve komore bi se procjenivala prema algoritmu predloženom od strane Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju.

Funkcija desne komore bi se ispitivala na osnovu:

- dimenzija desne komore,
- trikuspidne anularne sistolne pokretljivosti (TAPSE),
- promjena frakcione površine (FAC),
- sistolnog pritiska desne komore (SPDK).

Sva mjerenja bi se radila prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 80 ispitanica koje će biti pregledane u trenutku postavljanja dijagnoze subkliničke hipotireoze i njihov TSH treba da bude preko 4 mIU/L. Nakon toga ćemo uključiti Levotiroksin-natrijum u trajanju od šest mjeseci, a nakon primjene terapije ponovićemo laboratorijske analize i ultrazvuk srca.

Podaci će biti statistički analizirani u softveru SPSS. Garantovana je anonimnost svim ispitanicama koje se budu uključile u istraživanje, kako u toku studije, tako i nakon nje.

B4. Naučni doprinos

Ovo istraživanje da će doprinos boljem i savremenijem razumijevanju uticaja SCH na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom. Nadamo se da će rezultati ovog istraživanja dovesti do toga da kod pacijentkinje sa SCH nakon primjene levotiroksin natrijuma, dodje do popravljanja kvaliteta život zbog efekta lijeka na popravljanje poremećene strukture i funkcije miokarda. U budućnosti bi ehokardiogram mogao da bude metoda za dijagnostiku poremećaja strukture i funkcije srca prije upotrebe terapije, što do sada nije bio slučaj kod nas, ali ni u svijetu.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanje će biti sprovedeno na Internoj klinici Kliničkog centra Crne Gore i privatnoj zdravstvenoj ustanovi „Cardiolab“. Svi potrebni materijali i oprema su na raspolaganju kandidatkinji

Mišljenje i prijedlog komisije

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju o prijavi teme doktorske disertacije, izlaganja kandidatkinje i diskusije, Komisija je dala pozitivnu ocjenu prijave teme doktorske disertacije kandidatkinje.

Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakuleta i Senata Univerziteta Crne Gore da prihvati ovaj izvještaj i odobre dalji nastavak rada na doktorskoj disertaciji.

Prijedlog izmjene naslova

Nije bilo predloga izmjene naslova.


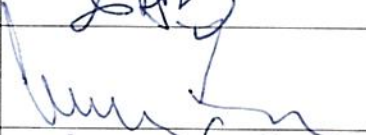
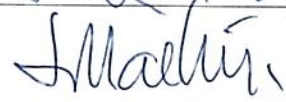
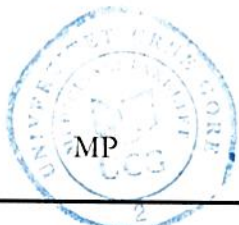

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

Nije bilo predloga promjene mentora i/ili imenovanja drugog mentora.

Planirana odbrana doktorske disertacije

Studijska 2023/2024, ljetnji semestar.

Izdvojeno mišljenje

Nije bilo izdvojenih mišljenja članova Komisije.		
Napomena		
/		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija.	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilji dokaže hipoteze.	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik		
Prof. dr Snežana Vujošević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član		
Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član		
Podgorici, 16.10.2023. godine		 DEKAN

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Aneta Bošković	Koji su sve kriterijumi za isključivanje iz studije?
Prof. dr Milica Martinović	Na koje vrijednosti TSH se u praksi uključuje terapija Levotiroksin-natrijumom?
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	



UNIVERZITET CRNE GORE MEDIČINSKI FAKULTET			
Primijeno	20.10.2023		
Org. jec	Broj	Prilog	Vrednost
med	1382/6-3		

UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD:Prijavatemedoktorskedisertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Benida Šahmanović Škrijelj
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	6/16
Ime i prezime roditelja	Omer Šahmanović
Datum i mjesto rođenja	25.11.1991.godine, Plav, Crna Gora
Adresa prebivališta	Ul. Zmaj Jovina 44/28-Podgorica
Telefon	068/394-603
E-mail	benida91@hotmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p>Na specijalizaciji iz Interne medicine za Klinički Centar Crne Gore od aprila 2019. godine.</p> <p>Student doktorskih studija na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore od 2016. godine.</p> <p>Medicinski fakultet Crne Gore u Podgorici završila 2016.godine.</p> <p>Srednju mješovitu školu „Bećo Bašić“, u Plavu, završila sa diplomom „Luča A“.</p> <p>Osnovnu školu „Hajro Šahmanović“, u Plavu, završila sa diplomom „Luča A“.</p>
Radno iskustvo	<p>Specijalizant iz oblasti Interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a za potrebe Kliničkog centra Crne Gore.</p> <p>Saradnik u nastavi na predmetu Farmakologija, Farmakologija sa toksikologijom, Klinička farmakologija na studijskim programima Medicina i Stomatologija u periodu od 2017. do 2019. godine.</p> <p>Radila u Zavodu za hitnu medicinsku pomoć Crne Gore od 2017. do 2019. godine.</p> <p>Pripravnički radni staž odradila u Kliničkom centru Crne Gore i Domu zdravlja Podgorica.</p>
Popis radova	<p>-Muzurović E, Stanković Z, Kovačević Z, Škrijelj BŠ, Mikhailidis DP. Inflammatory Markers Associated With Diabetes Mellitus - Old and New Players. <i>Curr Pharm Des.</i> 2021;27(27):3020-35. doi:10.2174/1381612826666201125103047.</p> <p>-Milović L, Bulatović N, Škrijelj Šahmanović B, Šahmanović B, Treatment of infective endocarditis in patients with systemic lupus eritematosus, SaMED 2020 Congress, 20-22.02.2020. Sarajevo, BiH,</p> <p>-Muzurovic E, Pekic S, Djurovic M, Miljanić D, Stojović M, Doknić M, Jemuović Z, Vujošević S, Šahmanović B, Petakov M. Calcium infusion test in primary hyperparathyroidism- sensitivity of calcium sensing receptor, possible new theories? <i>Endocrine</i></p>

	<p>Abstracts.https://www.endocrineabstracts.org/ea/0067/ea0067gp37. Published November 19, 2019.</p> <p>-Šahmanović B, Čikić E, Čikić A, Čikić M, Tireotoksična periodična paraliza, Druga zajednička konferencija Crne Gore i Srbije sa međunarodnim učešćem, 10-13.10.2019, Budva, Crna Gora.</p> <p>-Popović M, Škrijelj Šahmanović B, Kovačević-Duborija N, Ljekovi u torbi porodičnog doktora, III Kongres opšte/porodične medicine Crne Gore, 16.05.-19.05.2019. Budva, Crna Gora.</p> <p>-Đapić J, Kovačević-Duborija N, Šahmanović B, Popović M, Rubežić I, Drog shorteges in three randomli selected public pharmacies in Montenegro, 15th internacional biomedical Croation student summit,University of Zagreb School of Medicine, 9.12.04.2019. Zagreb Croation.</p>
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Uticaj supstitucije s levotiroksin natrijumom na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom.
Na engleskom jeziku	Effect of substitution with levothyroxine sodium on the myocardial structure and function in patients with subclinical hypothyroidism.
Obrazloženje teme	
<p>Subklinička hipotireoza (SCH) se definiše kao povišen nivo tireostimulišućeg hormona (TSH) u serumu dok je nivo tiroksina (T4) i trijodtironina(T3) u referentnim granicama. SCH se dijeli na dva stadijuma: prvi u kojem su vrijednosti TSH od 4.0 do 9.9 mIU/L i drugi stadijum kad su vrijednosti preko 10 mIU/L. Učestalost subkliničke hipotireoze varira među populacijama i kreće se od 4 do 10%. Povećana incidencija povezana je se starenjem, ženskim polom i suboptimalnim nivoom joda.¹ Žene imaju dva do tri puta veću vjerovatnoću da imaju SCH nego muškarci.² Uticaj tireoidnih hormona na srčanu strukturu i funkciju je obimno ispitivan.³ Remodelovanje srca koje se registruje u disfunkciji štitaste žlezde može se lako detektovati konvencionalnim ehokardiografskim pregledom.⁴ Subklinička strukturalna i funkcionalna oštećenja srca u SCH su od posebnog interesa i predmet su ispitivanja posljednjih nekoliko godina. Utvrđene su promjene u kontraktilnosti i deformitetu lijeve (LV) i desne komore (DV), kao i promjene u strukturi i funkciji lijeve pretkomore (LA).⁵ Do sada je objavljen veliki broj studija koji ukazuju da upotreba levotiroksin-natrijuma ne dovodi do smanjena kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa SCH, posebno kad se radi starijoj populaciji.⁶ Supstitucija levotiroksin-natrijumom dovodi do poboljšanja, ali ne i normalizovanja disfunkcije miokarda.⁷</p>	
Pregled istraživanja	
<p>SCH je čest poremećaj u populaciji i njen uticaj na kardiovaskularni sistem je i dalje kontroverzan, ne postoji protokol o načinu liječenja nego se svaki slučaj tretira i procjenjuje pojedinačno.</p> <p>Srce je glavni ciljni organ hormona štitaste žlezde. Zabilježene su promjene dijastolnog krvnog pritiska, disfunkcije endotela i dislipidemija kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom.⁸ Studija radena u Holandiji pokazuje da SCH povećava dva puta rizik za nastanak infarkta miokarda i da je ovaj rizik veći kod žena koje imaju pozitivna antitijela na tireoid-peroksidazu (TPO At) i da je rizik za nastanak ateroskleroze aorte je veći, nevezano za broj antitijela.⁹ Uradena meta analiza na 55.000 ljudi pokazuje da pacijenti sa SCH imaju povećan rizik za kardiovaskularni događaj kao i smrt¹⁰ a</p>	

analiza rađena na 25.000 ljudi pokazuje da je značajno povećan rizik od srčane insuficijencije kod pacijenata kod kojih je TSH viši od 10mU/l¹¹. Ovo potvrđuje i druga studija koje je došla do istog zaključka¹², dok Sun i ostali to ne dokazuju u svojoj meta analizi.¹³ Dva velika ispitivanja su utvrdila povećan rizik za koronarne događaje kod pacijenta sa SCH¹⁴ kao i povećanu smrtnost.¹⁵ Opsežna meta analiza iz 2018. godine pokazuje da postoji povećan rizik za kardiovaskularna oboljenja kod pacijenata koji imaju SCH, a posebno onih koji imaju više faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja.¹⁶

Meta analiza randomiziranih kliničkih ispitivanja u kojoj je uključena 21 studija pokazuje da upotreba levotiroksin natrijuma za liječenje SCH ne dovodi do poboljšanja kvaliteta života i smanjivanja tiroidnih simptoma.¹⁷ Randomizirana dvostruko slijepa placebo kontrolisana studija je pokazala da upotreba levotiroksin natrijuma ne dovodi do promjena u intimi mediji karotidne arterije i karotidne ateroskleroze, a ovo su bitni pokazatelji kardiovaskularnih oboljenja,¹⁸ dok je druga studija pokazala da nema vidljive koristi kod starijih pacijenata sa subkliničkom hipotireozom.¹⁹ Dva danska istraživanja su dosla do sličnih podataka, a obuhvatala su 12.212 i 1.192 učesnika i zaključak je da upotreba levotiroksin natrijuma ne dovodi do smanjenja incidence infarkta miokarda, kardiovaskularnih smrti ili smrti bilo kog uzroka.²⁰ Whickhamovo istraživanje u Velikoj Britaniji pokazalo je da upotreba levotiroksin natrijuma dovodi do manje stope smrtnosti u odnosu na one koji nijesu liječeni levotiroksin natrijumom.²¹ U retrospektivnoj kohortnoj analizi podataka zaključeno je da upotreba navedenog lijeka dovodi do smanjenja stope smrtnosti, kao i koronarnih događaja.²²

U jednoj studiji je dokazana ventrikularna dijastolna i sistolna disfunkcija kod pacijenata sa SCH.²³ Dvostruko slijepa placebo kontrolisana studija pokazala je da SCH ima uticaj na miokardnu strukturu i kontraktilnost i da te promjene mogu biti reverzibilne kad se upotrijebi levotiroksin natrijum.²⁴ Ovo su dokazala i dva istraživanja koja su kasnije sprovedena.²⁵ Studija sprovedena sa zdravim dobrovoljcima i pacijentima sa SCH je pokazala da postoji oslabljenost dijastolne funkcije desne i lijeve komore i da upotreba levotiroksin natrijuma dovodi do popravljanja te funkcije.²⁶ Ovakve zaključke je potvrdila i druga studija koja je rađena, a koja dokazuje da SCH dovodi do biventrikularne sistolne i dijastolne disfunkcije, te da se funkcija lijeve komore značajno popravlja poslije uvođenja terapije. Takođe je utvrđeno da nivo TSH ne utiče na parametre ventrikularne funkcije.²⁷ Do istih podataka su došli i Yazici i saradnici.²⁵ Funkcija lijeve komore je oštećena kod pacijenata sa SCH, a ova studija pokazuje da dolazi do poboljšanja funkcije lijeve komore nakon primjene terapije.²⁸ Lijeva pretkomora je takođe pod uticajem SCH i dolazi do promjena u strukturi i funkciji, terapija dovodi do poboljšanja, ali ne i potpunog oporavka funkcije lijeve pretkomore.²⁹ SCH je povezan sa sistolnom i dijastolnom disfunkcijom desne komore (RV), a levotiroksin natrijum tretman poboljšava ove abnormalnosti.³⁰ Funkcija i struktura desne komore i pretkomore je oštećena pod uticajem SCH i jednogodišnja terapija sa levotiroksin natrijumom dovodi do poboljšanja, ali ne i oporavka ove strukture u potpunosti.⁷ Veliki broj studija je pokazao da upotreba levotiroksin natrijuma kod pacijenta sa SCH ima koristi i to nas dovodi u nedoumicu da li da svim pacijentima sa SCH uključimo terapiju, ali uvijek treba razmišljati o potencijalnim rizicima hormonske terapije, kao što su osteopenija i atrijska fibrilacija.³¹

Cilj i hipoteze

1. Ispitivanje učestalosti promjena u strukturi i funkciji miokarda kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom.

2. Ispitivanje uticaja levotiroksin-natrijuma na srčani mišić nakon upotrebe od šest mjeseci kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom.
3. Ispitivanje korelacije između laboratorijskih parametara prije i nakon upotrebe levotiroksin-natrijuma kod pacijentkinja sa SCH:
 - TSH,
 - fT4,
 - fT3,
 - TPO at,
 - tireoglobulinska antitijela (TG at),
 - eritrociti,
 - hemoglobin,
 - hematokrit,
 - zapremina eritrocita (MCV),
 - prosječna količina hemoglobina (MCH),
 - prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima (MCHC),
 - aspartat aminotransferaza (AST),
 - alanin transaminaze (ALT),
 - urea,
 - kreatinin,
 - brzina glomerularne filtracije (GFR),
 - holesterol,
 - triglicerid,
 - lipoproteini niske gustoće (LDL),
 - lipoproteini visoke gustoće (HDL),
 - oralni glukoza tolerans test (OGTT test).
4. Ispitivanje korelacije između ehokardiografskih parametara srca prije i nakon upotrebe levotiroksin-natrijuma kod pacijentkinja sa SCH:
 - enddiastolna i endsistolna dimenzija lijeve komore (EDD i ESD LV),
 - debljina septuma i zadnjeg zida (S i Pw),
 - masa lijeve komore,
 - relativna debljina zida lijeve komore (RWT),
 - enddiastolni i endsistolni volumeni (EDV i ESV),
 - Ejekciona frakcija (EF) izračunata na osnovu biplane metode po Simpsonovom pravilu,
 - odnos E/A, DT, E/e,
 - dimenzija i volumen lijeve pretkomore (LA, LAV),
 - globalni longitudinalni strejn lijeve komore (GLSLV),
 - dimenzija desne komore,
 - trikuspidne anularne sistolne pokretljivosti (TAPSE),
 - promjena frakcije površine (FAC),
 - sistolnog pritiska desne komore (SPDK).
5. Ispitati prognostički značaj promjena na srcu preko ehokardiografskih parametara srca (EDD, ESD LV, S i Pw, masa LK, RWT, EDV, ESV, EF, odnos E/A, DT, E/e, LA, LAV, GLS LV, TAPSE, SPDK) kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom da bi se potencijalno u budućnosti ova terapija koristila u svakodnevnoj praksi.

Hipoteze istraživanja:

 1. Kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom postoje promjene u strukturi i funkciji srčanog mišića.
 2. Step en oštećenja strukture i funkcije srca zavisi od nivoa TSH.

3. Pod uticajem levotiroksin-natrijuma kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom dolazi do povlačenja promjena u funkciji i strukturi srca.

Materijali, metode i plan istraživanja

Ispitivanje će se sprovesti na Internoj klinici Kliničkog centra Crne Gore i privatnoj zdravstvenoj ordinaciji „Cardiolab“ na 80 ispitanica, starosti od 18 do 55 godina.

Prilikom istraživanja predviđeno je davanje saglasnosti, a zatim sprovođenje intervju a u kome ćemo uzeti anamnestičke podatke i uraditi fizikalni pregled. Prospektivno prikupiće se i analizirati podaci dobijeni anamnestički o početku bolesti, kliničkoj slici, simptomima i komplikacijama, kao i to kada je bila posljednja mensturacija i podatke o životnim navikama, pušenju i fizičkoj aktivnosti. Potom ćemo uraditi fizikalni pregled u kome će biti određivan indeks tjelesne mase (ITM), pregled srca i pluća, pregled štitaste žlezde. Pacijentkinje će uraditi upitnik Svetske zdravstvene organizacije o kvalitetu života kao i Upitnik o kognitivnim sposobnostima pacijentkinje.^{32,33}

Ispitanice sa simptomima i znacima kardiovaskularnih oboljenja (arterijska hipertenzija, infarkt miokarda, srčana insuficijencija, atrijska fibrilacija, urođene srčane mane, oboljenja srčanih zalistaka) kao i astmom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, cirozom jetre, insuficijencijom bubrega, diabetes mellitusom tip 2, anemijom, malignitetom, dislipidemijom, koje su u menopauzi, imaju ITM preko 30 kg/m², pozitivnu porodičnu anamnezu za kardiovaskularna oboljenja, u toku studije ostanu trudne ili koriste neke lijekove za predhodno navedena oboljenja biće isključeni iz studije.

Uzorkovaće se venska krv po principima dobre laboratorijske prakse koja će služiti za mjerenje koncentracije TSH, fT4, fT3, TPO at, TG at, AST, ALT, KKS, urea, kreatinin, holesterola, triglicerida, LDL, HDL, OGTT test.

Tireostimulusni hormon (TSH) je mjereno u serumu na aparatu Alinity, metoda hemiluminiscentni imunosej u kojem se koriste mikročestice (CMIA) i hemiluminiscentni imunotest (CLIA). Referentne vrijednosti su od 0.35-4.95 mIU/L.

Slobodni tiroksin (fT4) je mjereno u serumu na aparatu Alinity, metoda CMIA i CLIA. Referentne vrijednosti su od 9.0-19.0 pmol/L.

Slobodni trijodtironin (fT3) je mjereno u serumu na aparatu Alinity, CMIA i CLIA. Referentne vrijednosti su od 2.4-6.0 pmol/L.

Tireoperoksidazna antitijela (TPO At) su mjerena u serumu na aparatu Alinity, metoda CMIA i CLIA. Referentne vrijednosti su < 6 IU/ml.

Tireoglobulinska antitijela (TG At) su mjerena u serumu na aparatu Alinity, metoda CMIA i CLIA. Referentne vrijednosti su < 4 IU/ml.

Holesterol je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom (SPFT). Referentne vrijednosti su < 5.0 mmol/l.

Trigliceridi su mjereni u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su našte <1.7 mmol/l, nije našte < 2.0 mmol/l.

HDL je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su > 1.15 mmol/l.

LDL je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su: umjerni kardiovaskularni rizik < 3.0 mmol/l, visok kardiovaskularni rizik < 2.5 mmol/l, izrazito visok kardiovaskularni rizik < 1.8 mmol/l.

Urea je mjerena u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom (SPFT). Referentne vrijednosti su 3.5-7.2 mmol/l.

Kreatinin je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom (SPFT). Referentne vrijednosti su 44-80 μmol/L.

GFR je računarski parametar, koji se određuje po formuli CKD-EPI (epidemiološka saradnja u oblasti hronične bolesti bubrega). Referentna vrijednost je preko >90.

AST je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom

metodom. Referentne vrijednosti su <31 IU/L.

ALT je mjereno u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su <33 IU/L.

Eritrociti su mjereni iz seruma na aparatu Sysmex 5-part diff, metodom detekcije protoka. Referentne vrijednosti su $3.9-5.2 \cdot 10^{12}/L$.

Hemoglobin je mjereno u serumu na aparatu Sysmex 5-part diff, spektrofotometrijskom metodom. Referentne vrijednosti su $120-153$ g/L.

Hematokrit je mjereno iz seruma na aparatu Sysmex 5-part diff, metodom impedansa. Referentne vrijednosti su $120-153$ g/L.

MCV je mjereno iz seruma i predstavlja računarski parametar. Referentne vrijednosti su $82.5-97.4$ L/L.

MCH je mjereno iz seruma i predstavlja računarski parametar. Referentne vrijednosti su $26.8-32.6$ pg.

MCHC je mjereno iz seruma i predstavlja računarski parametar. Referentne vrijednosti su $311-365$ g/L.

OGTT test, mjerena je glukoza u serumu na aparatu Beckman Coulter AU5800, spektrofotometrijskom metodom (SPFT). Referentne vrijednosti $0' 3.9-5.5$ mmol/l, $60' < 10.2$ mmol/L, $120' < 7.7$ mmol/L.

Potom ćemo uraditi ehokardiografsko ispitivanje koje će se obaviti se pomoću Aplio i800 sistema (proizvođač Canon) sa M4S sondom ($1.5-4.3$ Hz). Kada je u pitanju procjena struktura, sistolna i dijasolna funkcija lijeve komore i pretkomore vršiće se sledeća mjerenja:

- enddijastolna i endsistolna dimenzija lijeve komore (EDD i ESD LV),
- debljina septuma i zadnjeg zida (S i Pw),
- masa lijeve komore,
- relativna debljina zida lijeve komore (RWT),
- enddijastolni i endsistolni volumeni (EDV i ESV),
- EF izračunata na osnovu biplane metode po Simpsonovom pravilu,
- odnos E/A, DT, E/e,
- dimenzija i volumen lijeve pretkomore (LA, LAV),
- globalni longitudinalni strejn lijeve komore (GLSLV).

Dijasolna disfunkcija lijeve komore bi se procjenivala prema algoritmu predloženom od strane Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju.

Funkcija desne komore bi se ispitivala na osnovu:

- dimenzija desne komore,
- trikuspidne anularne sistolne pokretljivosti (TAPSE),
- promjena frakcione površine (FAC),
- sistolnog pritiska desne komore (SPDK).

Sva mjerenja bi se radila prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 80 ispitanica koje će biti pregledane u trenutku postavljanja dijagnoze subkliničke hipotireoze i njihov TSH treba da bude preko 4 mIU/L. Nakon toga ćemo uključiti Levotiroksin-natrijum u trajanju od šest mjeseci i posle primjene terapije ponovićemo laboratorijske analize i ultrazvuk srca.

Podaci će biti statistički analizirani u softveru SPSS. Garantovana je anonimnost svim ispitanicama koje se budu uključile u istraživanje, kako u toku studije, tako i nakon nje.

Očekivani naučni doprinos

Ovo istraživanje daće doprinos boljem i savremenijem razumijevanju uticaja SCH na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom. Nadamo se da će rezultati ovog istraživanja kod pacijentkinje sa SCH i primjenom levotiroksin natrijuma imati kvalitetniji život, zbog efekta lijeka na popravljjanje poremećene strukture i funkcije miokarda. U budućnosti bi ehokardiogram mogao da bude metoda za dijagnostiku poremećaja strukture i funkcije srca prije upotrebe terapije, što do sada nije bio slučaj u svijetu, ni kod nas.

Spisak objavljenih radova kandidata

Muzurović E, Stanković Z, Kovačević Z, Škrijelj BŠ, Mikhailidis DP. Inflammatory Markers Associated With Diabetes Mellitus - Old and New Players. *Curr Pharm Des.* 2021;27(27):3020-35. doi:10.2174/1381612826666201125103047

Popis literature

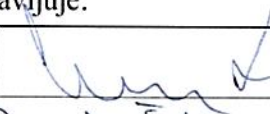
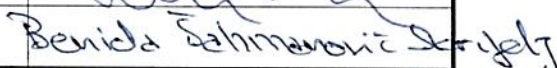
1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34. doi:10.1001/archinte.160.4.526
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301-16. doi:10.1038/nrendo.2018.18
3. Fazio S, et al: Effects of thyroid hormone on cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:31-50.
4. Kosar F et al: Evaluation of right and left ventricular function using pulsed-wave doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2
5. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(13):1349-59. doi:10.1001/jama.2018.13770005;28:704-10.
6. Tadic M et al: Subclinical hypothyroidism and left ventricular mechanics: A tree-dimensional speckle tracking study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:307-14.
7. Tadic M et al: Right ventricular and right atrial function and deformation in patients with subclinical hypothyroidism: A two and tree dimensional echocardiographic study, *Eur J Endocrinol* 2013;170:77-85.
8. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
9. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):48907. doi:10.1210/jc.2003-032061
10. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365-74. doi:10.1001/jama.2010.1361
11. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012;126(9):1040-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.

12. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid*. 2003;13(6):595-600. doi:10.1089/105072503322238863
13. Sun J, Yao L, Fang Y, et al. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:8130796. doi:10.1155/2017/8130796
14. Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, 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):3353-62. doi:10.1210/jc.2014-12501250
15. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1920745. Published 2020 Feb 5. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20745
16. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid*. 2018;28(9):1101-10. doi:10.1089/thy.2017.0414
17. Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet TH, da Costa BR, et al. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* (2018) 103(8):2988–97. doi: 10.1210/jc.2016-2226
18. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2534-44. doi:10.1056/NEJMoal603825
19. Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, et al. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4170-7. doi:10.1210/jc.2016-2226
20. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):811-7. doi:10.1001/archinternmed.2012.1159
21. Razvi S, 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 Metab*. 2010;95(4):1734-1740. doi:10.1210/jc.2009-1749
22. Delitala AP, Scuteri A, Maioli M, Mangatia P, Vilardi L, Erre GL. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med*. 2019;110(6):530-45. doi:10.23736/S0026-4806.19.06292-X
23. Vanderpump M. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(6):262-6. doi:10.1016/s1043-2760(03)00103-6
24. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, 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(3):1110-5. doi:10.1210/jcem.86.3.7291

25. Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F, et al. Cardiac effects of L-thyroxine administration in borderline hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2008;126(2):190-5. doi:10.1016/j.ijcard.2007.03.130
26. Kosar F, Sahin I, Turan N, Topal E, Aksoy Y, Taskapan C. Evaluation of right and left ventricular function using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(8):704-10. doi:10.1007/BF03347553
27. Oner FA, Yurdakul S, Oner E, Uzum AK, Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on cardiac functions by using novel tissue Doppler-derived indices in patients with subclinical hypothyroidism. *Acta Cardiol.* 2011;66(1):47-55. doi:10.1080/ac.66.1.2064966.
28. Sunbul M, Durmus E, Kivrak T, 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(24):3323-8.
29. Tadic M, Ilic S, Ivanovic B, Celic V. Left atrial phasic function and mechanics in women with subclinical hypothyroidism: the effects of levothyroxine therapy. *Echocardiography.* 2014;31(10):1221-9. doi:10.1111/echo.12554
30. Turhan S, Tulunay C, Ozduman Cin M, 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):3490-3. doi:10.1210/jc.2006-0810
31. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345(4):260-5. doi:10.1056/NEJM200107263450406
32. Imate Li Alzheimeru? riješite test I saznajte to Na Vrijeme... Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest. <https://alzheimer.hr/index.php/novosti/imate-li-alzheimeru-rijesite-test-i-saznajte-na-vrijeme/>. Accessed February 7, 2023.
33. Serb Croat Bosnian whoqol-bref (no date) Scribd. Scribd. Available at: <https://www.scribd.com/document/491835075/Serb-Croat-Bosnian-WHOQOL-BREF#> (Accessed: February 7, 2023).

SAGLASN OST PREDLOŽEN OG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Snežana Vujošević	
Doktorand	dr Benida Šahmanović Škrijelj	

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorskidisertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,
(13.10.2023. godine)

Ime i prezime doktoranda
dr Benida Šahmanović Škrijelj

