

UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Primljeno: 10. 07. 2023			
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	937/7-2		

Na osnovu člana 8 stav 4, a u vezi sa članom 32a Pravila doktorskih studija, Odbor za doktorske studije, nakon sprovedenog postupka glasanja, na sjednici održanoj 07. 07. 2023. godine dao je

SAGLASNOST

I

Da se prihvati prijedlog broj 937/7 od 30. 06. 2023. godine za imenovanje Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije dr med Benide Šahmanović Škrijelj, u sastavu: dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, dr Snežana Vujošević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, i dr Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore.

OBRAZLOŽENJE:

Odboru za doktorske studije dostavljen je prijedlog broj 937/7 od 30. 06. 2023. godine za imenovanje Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije dr med Benide Šahmanović Škrijelj, u gore navedenom sastavu.

Pravilima doktorskih studija propisano je da Komisija ima, po pravilu, tri člana, od kojih je jedan član mentor. Članovi komisije moraju biti iz naučne/umjetničke oblasti iz koje se doktorska teza predlaže. Uvidom u prijavu teme, zaključeno je da je predložena Komisija formirana u skladu sa Pravilima doktorskih studija.

Nakon sprovedenog postupka glasanja, od ukupno 11 članova Odbora, glasalo je 11 članova – 11 glasova ZA, nije bilo glasova protiv i uzdržanih, utvrđen je prijedlog kao u dispozitivu.

Broj: 01/2-3732/1

Podgorica, 07. 07. 2023. godine



Predsjednik Odbora za doktorske studije

Prof. dr Boris Vukićević

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 937/7
Podgorica, 30.06.2023. godine

Na osnovu člana 64 Statuta Univerziteta Crne Gore, člana 32 a Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj:513/20 i 561/22), Inicijalnog predloga Komisije za doktorske studije broj: 681/1 od 14.06.2023. godine, Vijeće Medicinskog fakulteta u Podgorici, na elektronskoj sjednici održanoj 29-30.06.2023. godine, donijelo je

ODLUKU

I

Predlažemo Odboru za doktorske studije, sastav Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije, pod nazivom "Uticaj supstitucije sa levotiroksin natrijumom na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom" kandidatkinje dr med Benide Šahmanović Škrijelj i to:

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, mentor - član
3. Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član;

II

Prijava teme doktorske disertacije kandidata broj: 681 od 12.05.2023. godine i Predlog sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije, se dostavlja Odboru za doktorske studije, na saglasnost.

OBRAZLOŽENJE

Dr med Benida Šahmanović Škrijelj, podnijela je Medicinskom fakultetu, Prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom: " Uticaj supstitucije sa levotiroksin natrijumom na strukturu i funkciju miokarda kod pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom". (Broj Prijave: 681 od 12.05.2023.godine).

Komisija za doktorske studije Medicinskog fakulteta, na sjednici održanoj dana 14.06.2023.godine, nakon razmatranja formalnih uslova za prijavu teme doktorske disertacije sa stanovišta neophodnih podataka, a poštujući princip kompetentnosti, inicirala je prema Vijeću Medicinskog fakulteta, sastav Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije. (Inicijalni prijedlog Komisije za doktorske studije broj: 681/1 od 14.06.2023.godine.)

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 29-30.06.2023. godine, u skladu sa članom 32 a Pravila doktorskih studija, utvrdilo je predlog sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kako je navedeno u dispozitivu ove Odluke.

Prijava teme doktorske disertacije broj: 681 od 12.05.2023. godine i Predlog sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije, se dostavljaju Odboru za doktorske studije na dalju proceduru saglasno Pravilima doktorskih studija.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, v.f. dekana



Primjeno	12.05.2023.		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
Ured.	681		

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	Na specijalizaciji iz Interne medicine za Klinički Centar Crne Gore od aprila 2019. godine. Student doktorskih studija na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore od 2016. godine. Medicinski fakultet Crne Gore u Podgorici završila 2016.godine. Srednja mješovita škola „Bećo Bašić“, Plav, Crna Gora. Osnovna škola „Hajro Šahmanović“, Plav, Crna Gora.
Radno iskustvo	Specijalizant iz oblasti Interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a za potrebe Kliničkog centra Crne Gore. Saradnik u nastavi na predmetu Farmakologija, Farmakologija sa toksikologijom, Klinička farmakologija na studijskim programima Medicina i Stomatologija u periodu od 2017. do 2019. godine. Radila u Zavodu za hitnu medicinsku pomoć Crne Gore od 2017. do 2019. godine. Pripravnički radni staž odradila u Kliničkom centru Crne Gore i Domu zdravlja Podgorica.
Popis radova	-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. -Milović L, Bulatović N, Škrijelj Šahmanović B, Šahmanović B, Treatman of infective endokarditis in patients with systemic lupus eritematosus. SaMED 2020 Congress, 20-22.02.2020. Sarajevo, BiH, -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>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 shortages 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 sa 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.
Objasnenje 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. 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 žljezde može se lako detektovati konvencionalnim ehokardiografskim pregledom.⁴ Subklinička strukturalna i funkcionalna oštećenja srca u SCH su od posebnog interesa i predmet su ispitivanja poslednjih nekoliko godina. Utvrđene su promjene u kontraktlnosti 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 žljezde. Zabilježene su promjene dijastolnog krvnog pritiska, disfunkcije endotela i dislipidemija kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom.⁸ Studija rađena u Holandiji pokazuje da SCH povećava dva puta rizik za nastanak infarka miokarda i da je ovaj rizik veći kod žena koje imaju pozitivna TPO At i da bez obzira na antitjela rizik za nastanak ateroskleroze aorte je veći.⁹ Urađena meta analiza na 55.000 ljudi pokazuje da pacijenti sa SCH imaju povećan rizik za kardiovaskularni događaj kao i smrt¹⁰ a analiza rađena na 25.000 ljudi pokazuje da je</p>	

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 pacijenata 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 druga studija je pokazala da nema vidljive koristi kod starijih pacijenata sa subkliničkom hipotireozom.¹⁹ Do sličnih podataka su došla dva Danska istraživanja koja su obuhvatala 12212 i 1192 učesnika, 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 nisu 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 reverzne kad se upotrijebi levotiroksin natrijum.²⁴ Ovo su dokazala i dva istraživanja koja su kasnije sprovedena.²⁵ Studija sprovedena zdravim dobrovoljcima i pacijentima sa SCH je pokazala da postoji oslabljenost dijastolne funkcije desni lijeve komore i da upotreba levotiroksin natrijuma dovodi do popravljanja te funkcije.²⁶ Ovo je potvrdila i druga studija i dokazala da SCH dovodi do biventrikularne sistolne i dijastolne disfunkcije i da se funkcija lijeve komore značajno popravi poslije uvođenja terapije. Takođe su utvrdili 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 pacijenata 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 atrijalna 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 u odnosu na zdravu kontrolnu grupu.
3. Ispitivanje korelacije između laboratorijskih (TSH, fT4, fT3, TPO at, TG at holesterola, triglicerida, LDL, HDL) i 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), prije i nakon upotrebe levotiroksin-natrijuma i u odnosu na zdravu kontrolnu grupu.
4. 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 u odnosu na zdravu kontrolnu grupu.
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 u odnosu na zdravu kontrolnu grupu.

Materijali, metode i plan istraživanja

Ispitivanje će se sprovesti na Internoj klinici Kliničkog centra Crne Gore na 100 pacijentkinja od 18 do 55 godina, 50 zdravih dobrovoljaca i 50 pacijentkinja sa subkliničkom hipotireozom. 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, 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 BMI, pregled štitaste žlezde. Kriterijumi za isključivanje pacijentkinja iz studije su postojanje pozitivne porodične anamneze za kardiovaskularna oboljenja, povišen krvni pritisak, menopauza, dislipidemija i BMI preko 30 kg/m². Pacijentkinje će uraditi upitnik Svetske zdravstvene organizacije o kvalitetu života kao i Upitnik o kognitivnim sposobnostima pacijentkinje.^{32,33} Uzorkovaće se venska krv po principima dobre laboratorijske prakse koja će služiti za mjerenje koncentracije TSH, fT4, fT3, TPO at, TG at holesterola, triglicerida, LDL, HDL a potom će biti urađen ehokardiogram srca. Ehokardiografsko ispitivanje obavljaće se pomoću Aplio i800 sistema (proizvođač Canon) sa M4S sondom (1.5-4.3Hz). Kada je u pitanju procjena struktura, sistolna i dijastolna funkcija lijeve komore vršiće se sledeća mjerenja: enddijastolna i endsistolna dimanzija LK (EDD i ESD LV), debljina septuma i zadnjeg zida (S i Pw), masa LK, relativna debljina zida LK (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 LK (GLS LV). 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 50 ispitanica koje će biti pregledane u trenutku postavljanja dijagnoze subkliničke hipotireoze i njihov TSH treba da bude preko 4 mIU/L. Nakon toga će biti primjenjena terapija Levotiroksin-natrijumom tokom šest mjeseci, nakon pomenute terapije će im se ponoviti laboratorijske analize i ultrazvuk srca. Kontrolna grupa će obuhvatiti 50 zdravih kojima će biti urađena ista laboratorijska ispitivanja i ultrazvuk srca, analize će biti ponovljene nakon šest mjeseci. 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

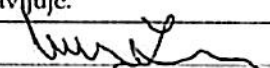
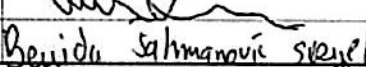
1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34. doi:10.1001/archinte.160.4.526
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301-16. 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 three-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 three 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):4890-7.
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/NEJMoa1603825
 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 Whickham 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 Alzheimer? riješite test I saznajte to Na Vrijeme... Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest. <https://alzheimer.hr/index.php/novosti/imate-li-alzheimerarijesite-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).

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof Snežana Vujošević	
Doktorand	dr Benida Šahmanović Škrijelj	

IZJAVA

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



U Podgorici,
12.05.2023. godine

Ime i prezime doktoranda
dr Benida Šahmanović Škrijelj
Benida Šahmanović Škrijelj
b-b