



# EKSPERIMENTALNA I KLINIČKA ISTRAŽIVANJA U ENDOKRINOLOGIJI DAS IP8 2019

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ

Fakultet medicinskih nauka

Klinički centar

KRAGUJEVAC



# NERVNI I ENDOKRINI SISTEMI

---

- Deluju zajedno da bi omogućili koordinisano funkcionisanje svih organskih sistema u telu
- Nervni sistem
  - Nervni impulsi/ Neurotransmiteri
  - Brži odgovor, kraći efekti, deluje na specifična ciljna tkiva
- Endokrini sistem
  - Hormon – medijatorna molekula oslobođena u jednom delu tela, ali koja reguliše aktivnost ćelija u drugim delovima tela
  - Sporiji odgovor, efekti traju dugo, ostvaruje širi uticaj na tkiva



## Neuroendokrina interakcija

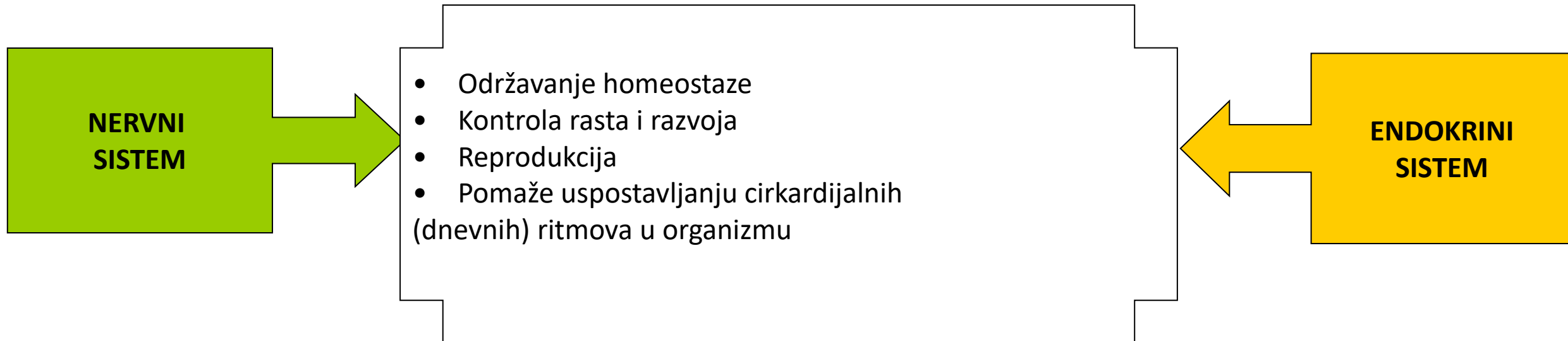
---

- Interakcija nervnog i endokrinog sistema je od velike važnosti za održavanje homeostaze organizma.
- Povezanost ova dva sistema je na više nivoa (slični okidajući stimuli, slične biološke molekule, sličan mehanizam dejstva preko receptora, neki neurotransmiteri imaju i endokrine efekte itd.)
- može se govoriti o jedinstvenom neuroendokrinom sistemu (npr. adrenalin).



# NERVI I ENDOKRINI SISTEMI

---





## Interakcija sa imunskim sistemom

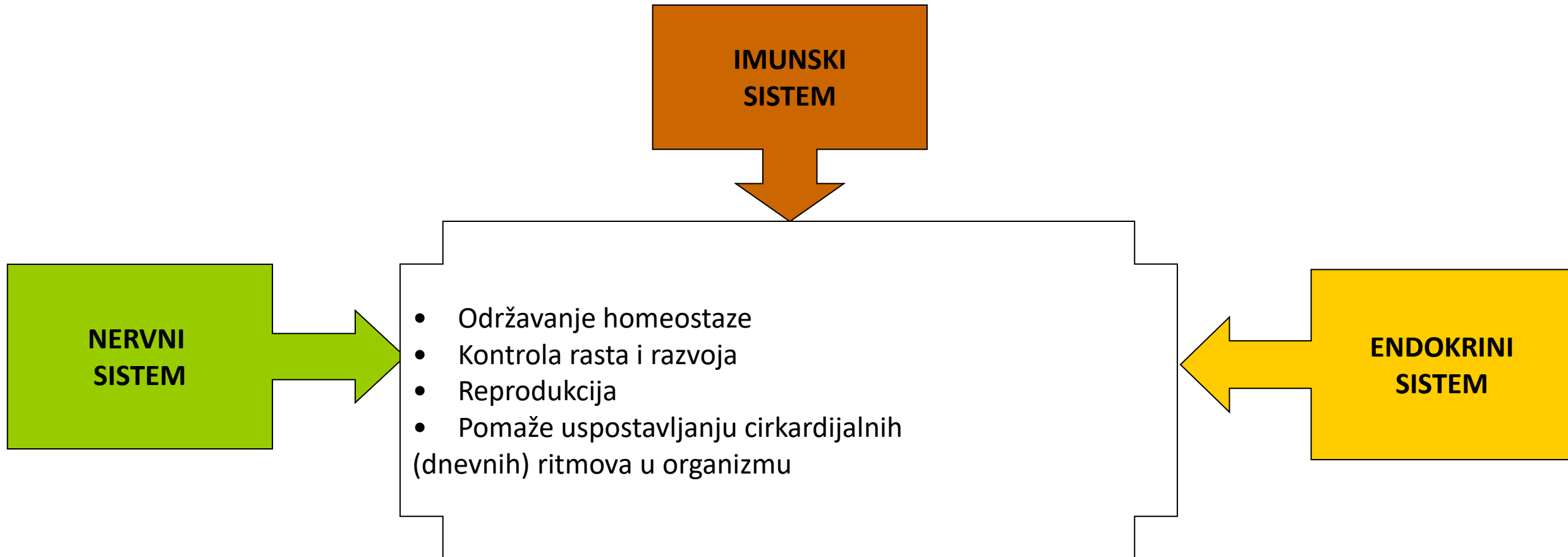
---

- Neke endokrinopatije su uzrokovane autominskim mehanizmima (Thyreoiditis chr. Hashimoto, M.Graves ili Diabetes mellitus tip 1).
- Sa druge strane, neki hromoni (kakvi su glikokortikoidi) smanjuju imunski i inflamatorni odgovor organizma.
- Pokazano je da i izvesne supstance koje oslobađaju limfociti utiču na nivo ACTH:
  - Aktivirani limfociti i makrofagi su u stanju preko povećane sinteze CRH da povećaju koncentracije pro-opiomelanokortina, odnosno ACTH i beta-endorfina.
  - IL-1 iz makrofaga je u stanju da poveća nivo CRH, a time u krajnjoj liniji i nivo glikokortikoida.



# NERVI, IMUNSKI I ENDOKRINI SISTEMI

---





# FUNKCIJE HORMONA

---

## 1. Pomažu u regulaciji

- Hemijskog sastava i volumena unutrašnje sredine (sastav i volumen telesnih tečnosti)
- metabolizam i energetski balans (25% BM regulišu tireoidni hormoni)
- Kontrakcija glatkih mišićnih ćelija i kardiomiocita
- Sekrecija žlezda
- Neke aktivnosti imunskog sistema

## 2. Kontrola rasta i razvoja

## 3. Reguliše rad reproduktivnog trakta

## 4. Pomaže uspostavljanju cirkardijalnih (dnevni) ritmova u organizmu



# AKTIVNOST HORMONA

---

- Hormoni utiču samo na specifična tkiva koja imaju specifične receptore za pojedine hormone
- Receptori se neprekidno sintetišu i neprekidno razgrađuju
  - Down-regulation (“regulacija na dole”)– manja senzitivnost organa na hormon
  - Up-regulation (“regulacija na gore”)– veća senzitivnost organa





# PRENOŠENJE SIGNALA

## CIRKULIŠUĆI I LOKALNI HORMONI

---

- Tipovi dejstva hormona
  - **Endokrino** (cirkulišući) –sekrecija hormona u krvotok i njihovo prenošenje putem krvi do ciljnih ćelija.
  - Lokalni hormoni – deluju lokalno
    - **Parakrino** – deluju na susedne ćelije
    - **Autokrino** – deluju na same ćelije koje su ih sintetisale
    - **Neurokrino** - podrazumeva produkciju hormona u nervnom tkivu. Primer za ovaj tip dejstva je ADH (sintetiše se u hipotalamusu, transportuje i deponuje u neurohipofizi, odakle se i oslobađa nakon adekvatnih stimulusa).



# KONTROLA SEKRECIJE HORMONA

---

- Regulacija putem:
  - Signala nervnog sistema
  - Hemijskih promena u krvi
  - Drugih hormona
- Najveći deo regulacije hormona je putem negativne povratne sprege
  - Samo nekoliko primera pozitivne povratne sprege



# MEHANIZMI KONTROLE ENDOKRINO SISTEMA

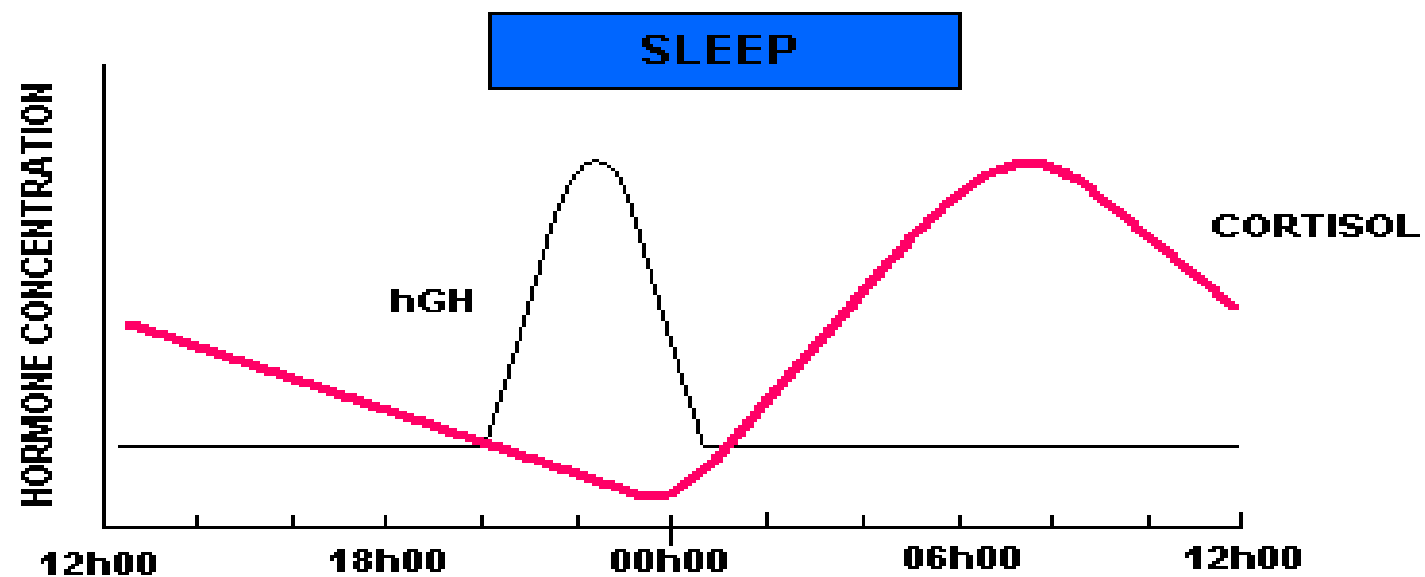
---

Kontrolu sekrecije hormona ostvaruju:

- mehanizmi povratnih sprega (negativna i pozitivna povratna sprega)
- autokrina i parakrina sekrecija i
- obrasci ritmične sekrecije hormona (pulzatilni, diuralni, mesečni i sezonski ritam).

Kontrolni sistemi endokrinih žlezda imaju različit stepen složenosti.

# Dnevni ritmovi sekrecije hormona





# SISTEM NEGATIVNIH I POZITIVNIH POVRATNIH SPREGA

---

- **Sistemi negativnih povratnih sprega**
  - Suprotstavlja se promenama u kontrolisanim uslovima
    - Regulacija krvnog pritiska (sila koju stvara krv u vidu pritiska na zid krvnog suda)
    - Višak tiroidnih hormona “isključuje” hipotalamus
    - višak kortizola “isključuje” hipotalamus i hipofizu
- **Sistemi pozitivnih povratnih sprega**
  - Jačaju ili inteziviraju promene u jednom od telesnih parametara koje kontroliše organizam
  - Normalan porođaj



# MEHANIZMI POVRATNIH SPREGA

---

- **Sistem koji se sastoji od 4 komponente:** hipotalamus, hipofiza, endokrina žlezda i telesna tkiva.
- **Sistem koji se sastoji od 3 komponente:** hipotalamus, hipofiza i telesna tkiva.
- **Sistem koji se sastoji od dve komponente:** endokrina žlezda i periferna tkiva.
- Složeni sistemi kontrole.

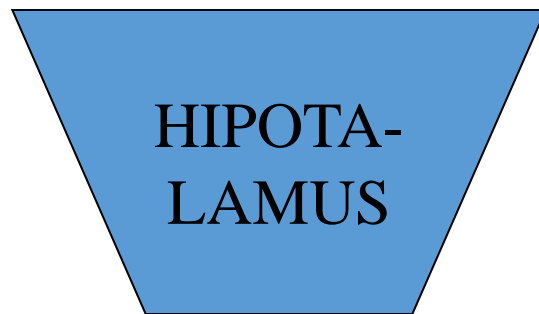


---

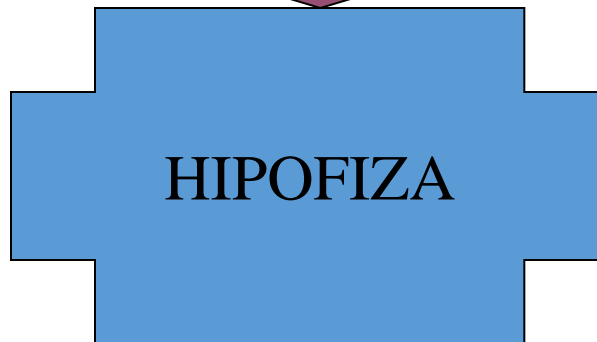
Na osnovu elemenata koji učestvuju u kontrolnom sistemu, povratne sprege mogu biti

- ultrakratke (endokrina žlezda i njen hormon)
- kratke (hipofiza i hipotalamus) i
- duge (endokrina žlezda i hipotalamus ili hipofiza).

DUGA POVRATNA  
SPREGA



HIPOTA-  
LAMUS



HIPOFIZA

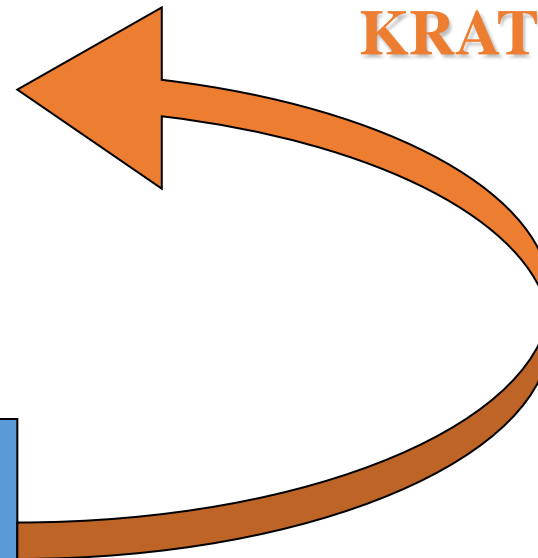


PERIFERNA  
ŽLEZDA

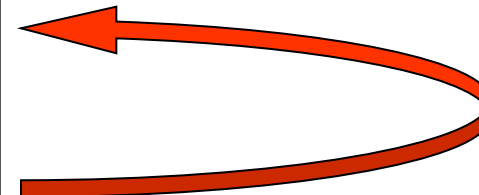


TELESNA  
TKIVA

KRATKA POVRATNA  
SPREGA



ULTRAKRATKA  
POVRATNA SPREGA





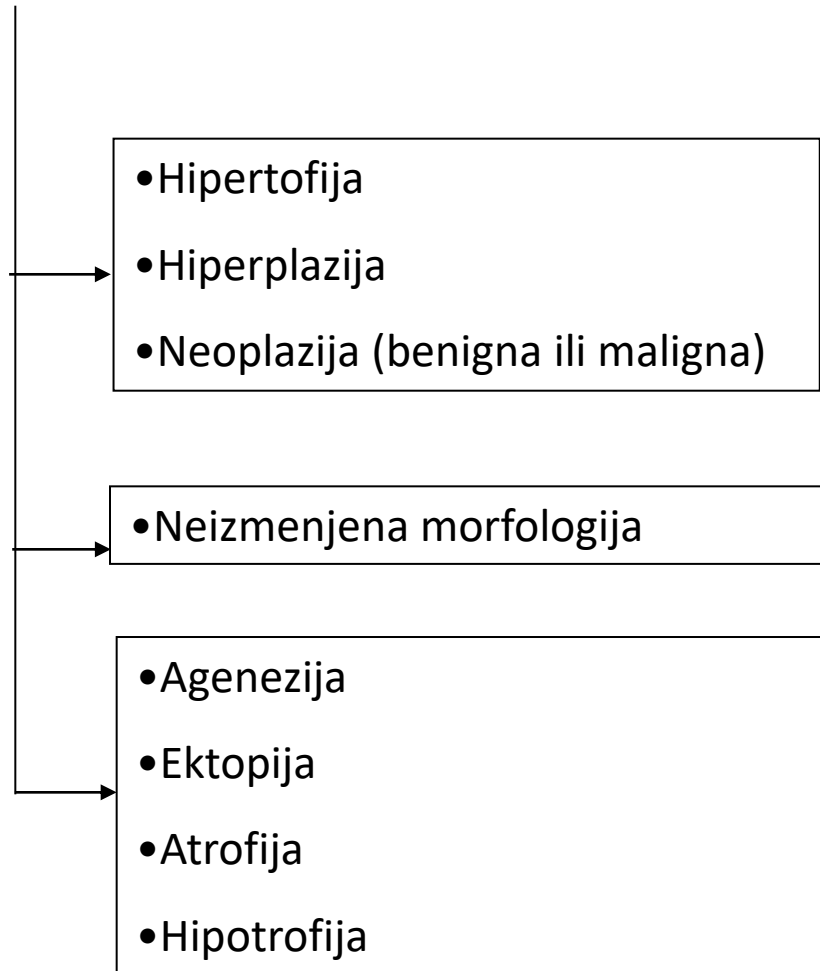


- 
- **Negativne povratne sprege** podrazumevaju da produkt sekrecije endokrine žlezde inhibitorno deluje na kontrolni sistem, tako da on zaustavlja dalju sekretornu aktivnost endokrine žlezde. Suština ovog tipa kontrole je postojanje »**tačke izbora**« (engl. set point), odnosno određene koncentracije hormona koja je optimalna za organizam u tom trenutku.
  - **Pozitivna povratna sprega** podrazumeva da hormon endokrine žlezde tako deluje na kontrolni sistem da pojačava sopstvenu sekreciju. Primer za to je efekat estrogena na produkciju GnRH.

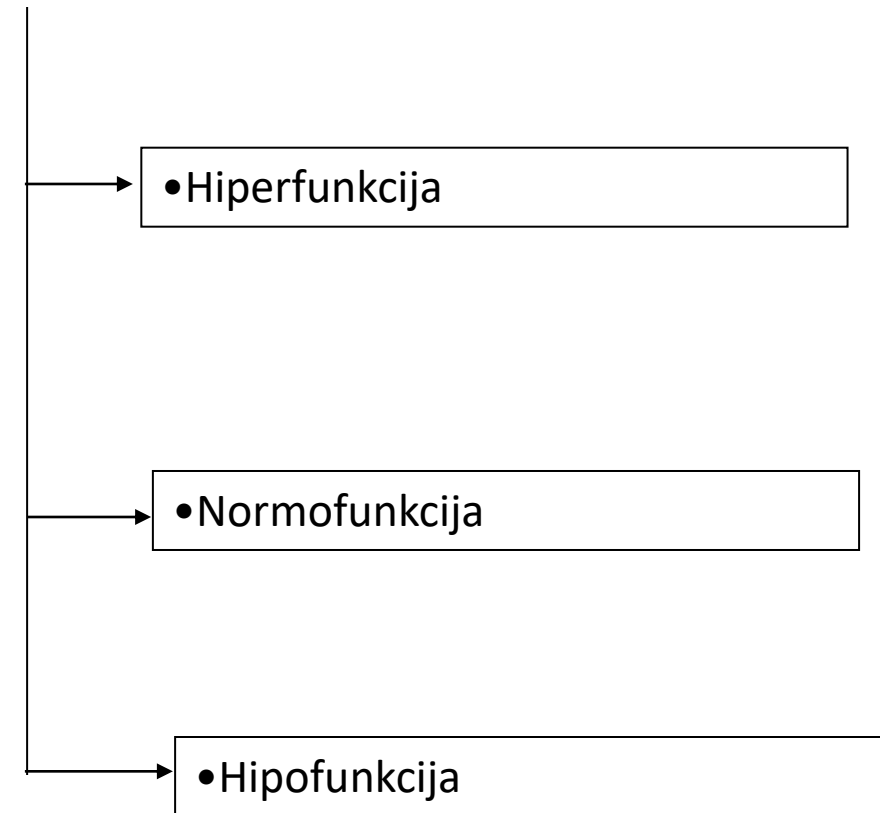


# POREMEĆAJI ENDOKRINOLOGIJE

## POREMEĆAJI MORFOLOGIJE



## POREMEĆAJI FUNKCIJE





# POREMEĆAJI FUNKCIJE ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA

Većina endokrinih bolesti može da ima za posledicu:

- smanjenje aktivnosti hormona (endokrini hipofunkcija)
- povećanje aktivnosti hormona (endokrini hiperfunkcija).



---

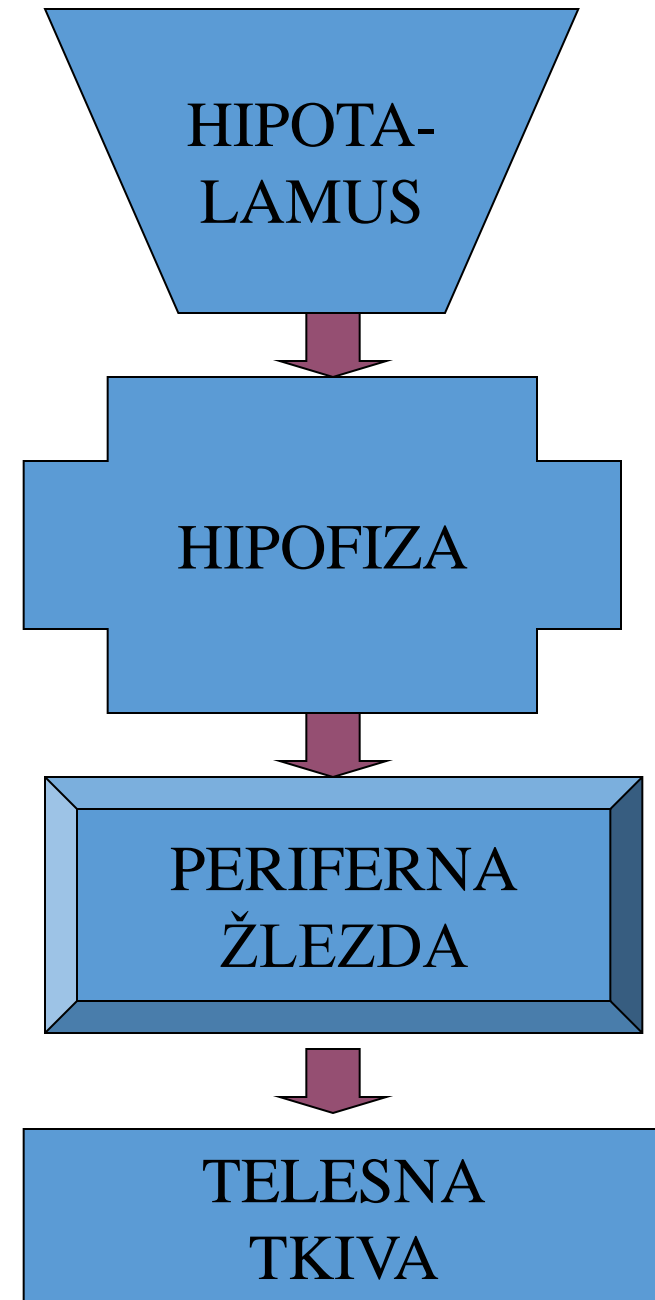
Na osnovu nivoa kontrolnog sistema koji je zahvaćen razlikujemo tri vrste endokrinopatija: primarne, sekundarne i tercijalne. Ako bi se ovaj obrazac primenio na osovину hipotalamus - hipofiza - endokrina žlezda:

- **primarne** endokrinopatije podrazumevaju da je poremećaj u samoj endokrinoj žlezdi,
- **sekundarni** da je poremećaj na nivou hipofize, i
- **teracijalni** da je poremećaj lokalizovan u hipotalamusu.

**TERCIJALNE  
ENDOKRINOPATIJE**

**SEKUNDARNE  
ENDOKRINOPATIJE**

**PRIMARNE ENDOKRINOPATIJE**





# ODREĐIVANJE NIVOVA HORMONA

---

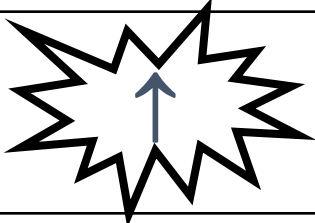
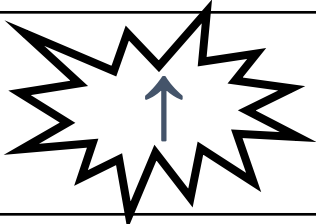
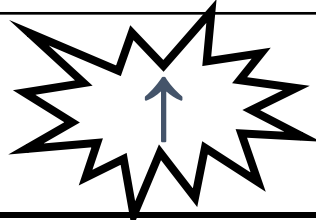
- BAZALNI STATUS
- DINAMSKI TESTOVI
  - Supresioni (kada se sumnja na hiperfunkciju)
  - Stimulativni (kada se sumnja na hipofunkciju)



# Tumačenje rezultata

- Hipo ili hiperfunkcija?
- Nivo lezije?

## Hiperfunkcija

Nivo	Periferni hormon	Tropni hormon	Regulatorni peptid
Primarni		↓	↓
Sekundarni	↑		↓
Tercijalni	↑	↑	

# Tumačenje rezultata

---



- Hipo ili hiperfunkcija?
- Nivo lezije?

## Hipofunkcija

Nivo	Periferni hormon	Tropni hormon	Regulatorni peptid
Primarni	↓	↑	↑
Sekundarni	↓	↓	↑
Tercijalni	↓	↓	↓





# ENDOKRINA HIPOFUNKCIJA

---

Endokrina hipofunkcija je poremećaj endokrinog sistema koji se ispoljava kao nedostatak hormona ili endokrini deficit. Endokrina hipofunkcija može biti izazvana:

- poremećajim žlezda koje dovode do smanjenja sekrecije hormona
- ekstraplandularnim poremećajima koji modifikuju sekreciju endokrinih žlezda
- defektom u sintezi hormona
- poremećaji metabolizma hormona



# ENDOKRINA HIPERFUNKCIJA

---

Endokrina hiperfunkcija podrazumeva stanje sa pojačanom aktivnošću određenog hormona. Uzroci:

- Neoplazija i hiperplazija.
- Autoimunska stimulacija.
- Egzogena primena hormona.
- Promene u odgovoru ciljnih tkiva na dejstvo hormona.
- Poremećaji metabolizma hormona.



- 
- **Promene u odgovoru ciljnih tkiva na dejstvo hormona.** Brojni endokrini poremećaju su povezani sa promenama u odgovoru ciljnih tkiva na dejstvo hormona ili senzitivnosti perifernih tkiva na neki hormon. Predpostavlja se da su ovi poremećaji genetski determinisani.
  - **“REZISTENCIJA NA HORMON”**
  - Metabolički sindrom X koji predstavlja asocijaciju rezistencije na insulin, arterijske hipertenzije, gojavnosti, poremećaja gliko i liporegulacije itd. (nasledni defekti bilo u broju i/ili afinitetu receptora za insulin u perifernim tkivima, ili su pak u pitanju postreceptorski defekti)

# LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA ENDOKRINIH BOLESTI: ANALIZA BAZALNOG STATUSA I DINAMSKI TESTOVI



# AGENDA

---

- Laboratorijske metode
- Varijacije rezultata laboratorijskih analiza
- Procena karakteristika dijagnostičkih testova
- Tumačenje dobijenih vrednosti



# DEFINICIJA

---

- Skup metoda kojima se određuje vrsta i koncentracija pojedinih supstanci koje su rastvorene u biološkim tečnostima



# ULOGA

---

- Postavljanje dijagnoze
- Određivanje prognoze
- Monitoring progresije bolesi
- Monitoring efekata lečenja (željenih i neželjenih)
- Screening

# Postavljanje dijagnoze



ANAMNEZA

FIZIKALNI  
PREGLED

SLUČAJNI  
LABORATORIJSKI  
NALAZ

RADNA DIJAGNOZA  
Diferencijalne dijagnoze

MORFOLOŠKE  
DIJAGNOSTIČKE  
METODE

**CILJANA  
LABORATORIJSKA  
DIJAGNOSTIKA**

FUNKCIJSKE  
DIJAGNOSTIČKE  
METODE

KONAČNA DIJAGNOZA





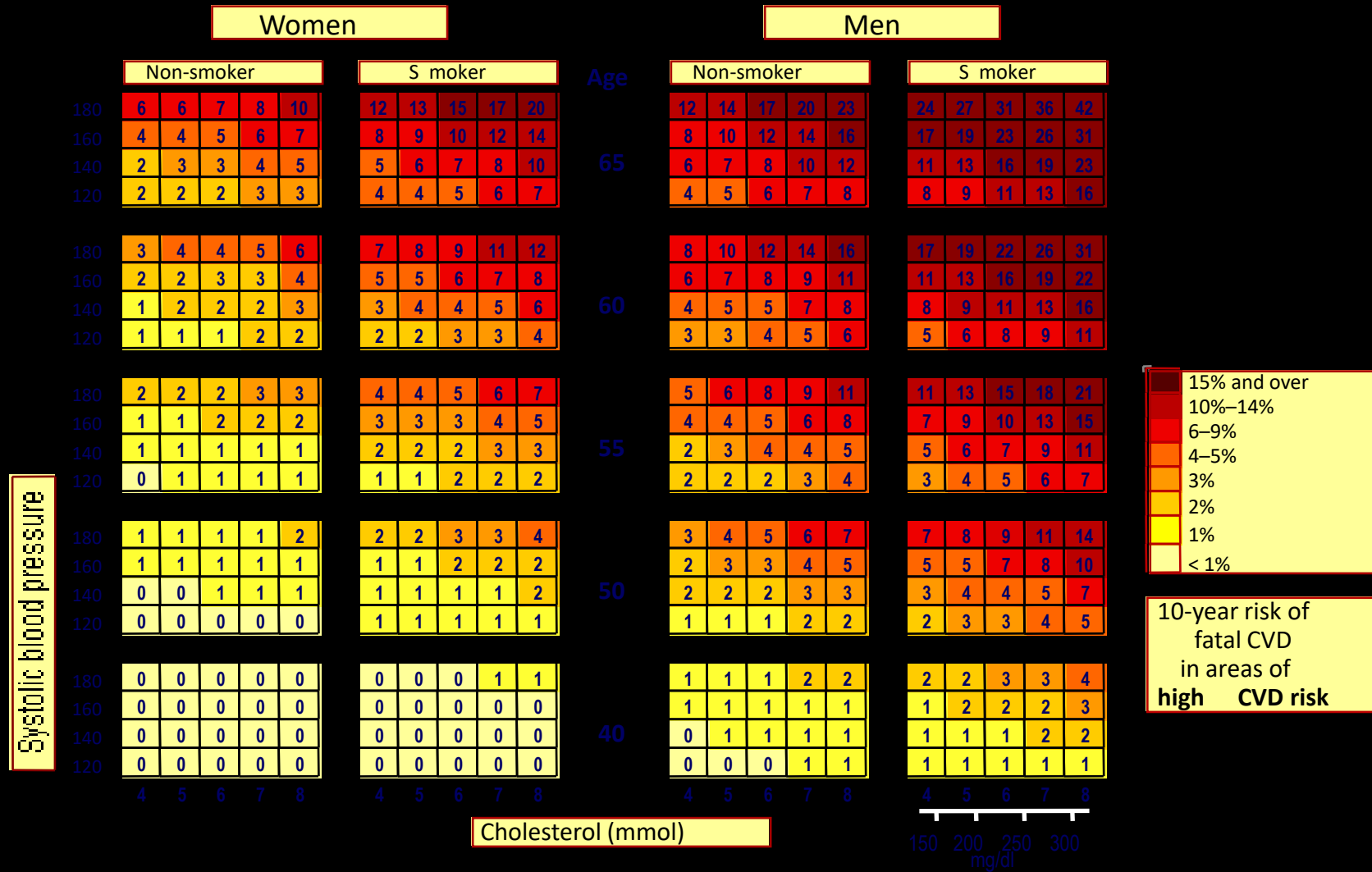
# Prognoza

---

- Skup testova kojima se određuje rizik nastanka ili progresije bolesti u budućnosti
- Koncept: “faktori rizika”
- Primer: određivanje faktora rizika za aterosklerozu



# KVS rizik i nivo holesterola



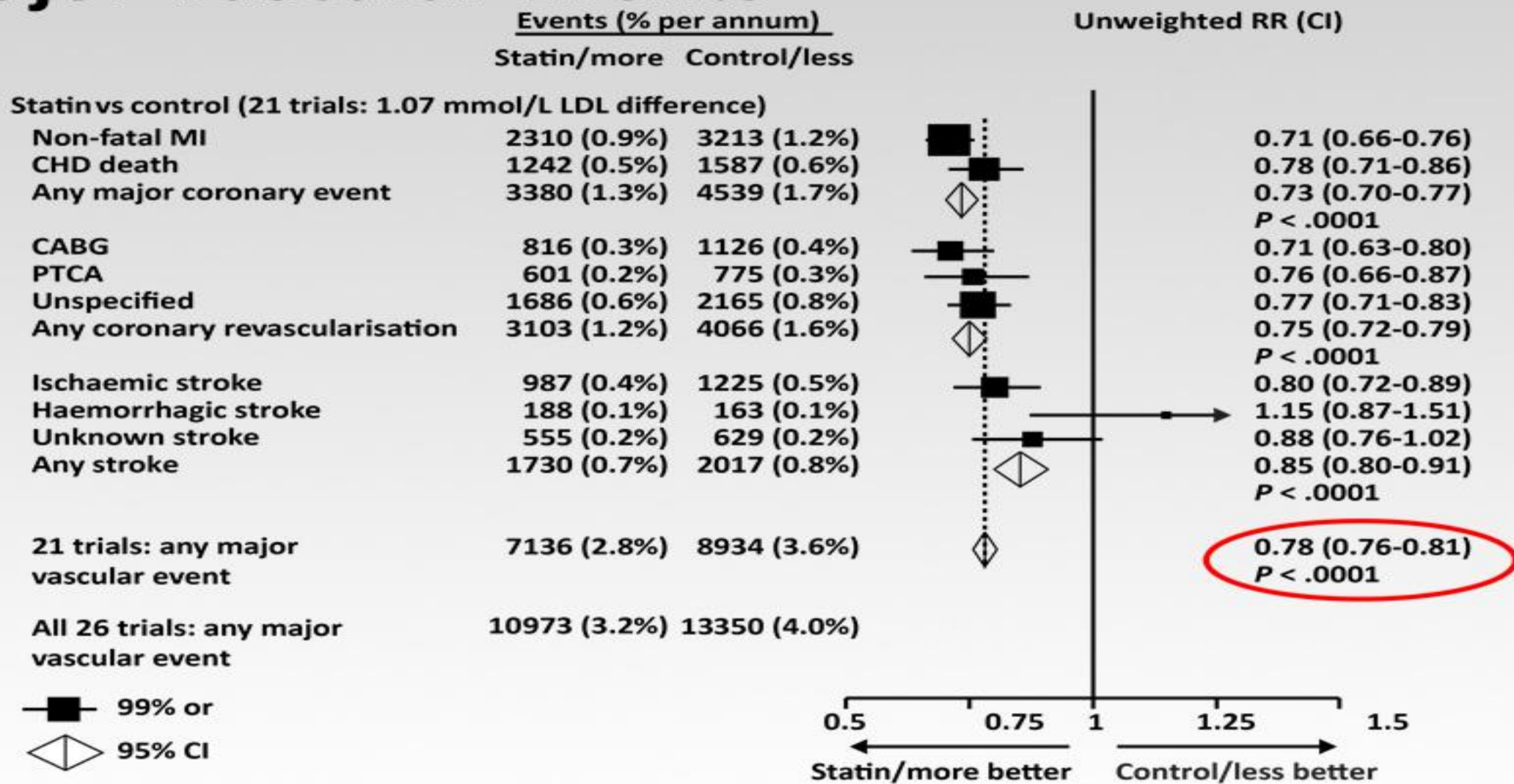
# HLP – modifikabilni faktor aterogenog rizika

---

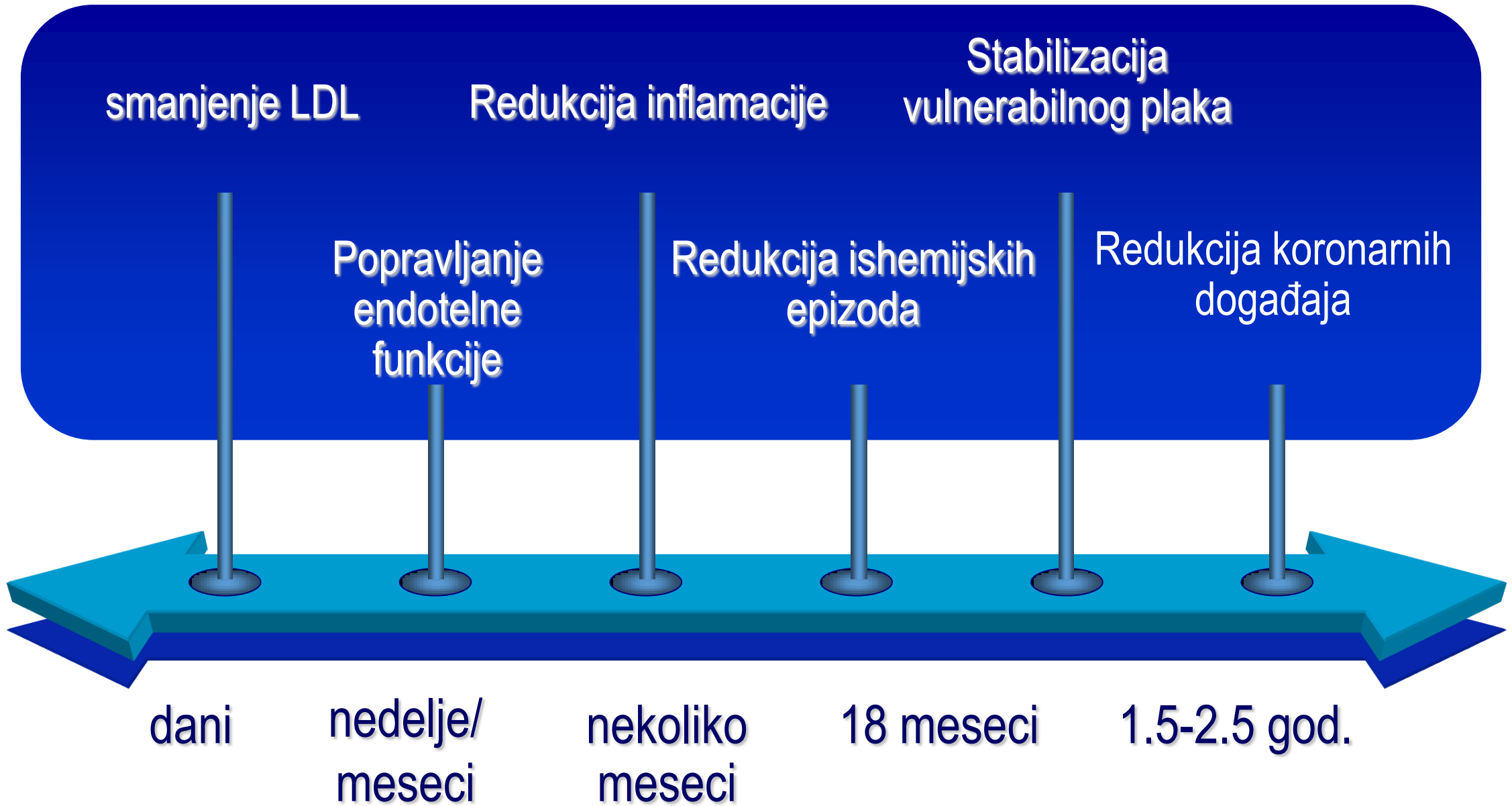


- u USA:
  - 97 miliona ljudi ima tHol > 5.2 mmol/L
  - 38 miliona ljudi ima tHol > 6.2 mmol/L
- Smanjenje tHol za 10% dovodi do:
  - 15% smanjenje smrtnosti od IBS
  - 11% smanjenje ukupnog mortaliteta
- LDL je primarni cilj u redukciji rizika od ishemijske bolesti srca
- Intezitet intervencije zavisi od ukupnog dejstva svih aterogenih faktora rizika.

# Impact of Intensive Statin Therapy on Major Vascular Events



# Vreme ispoljavanja efekata statina

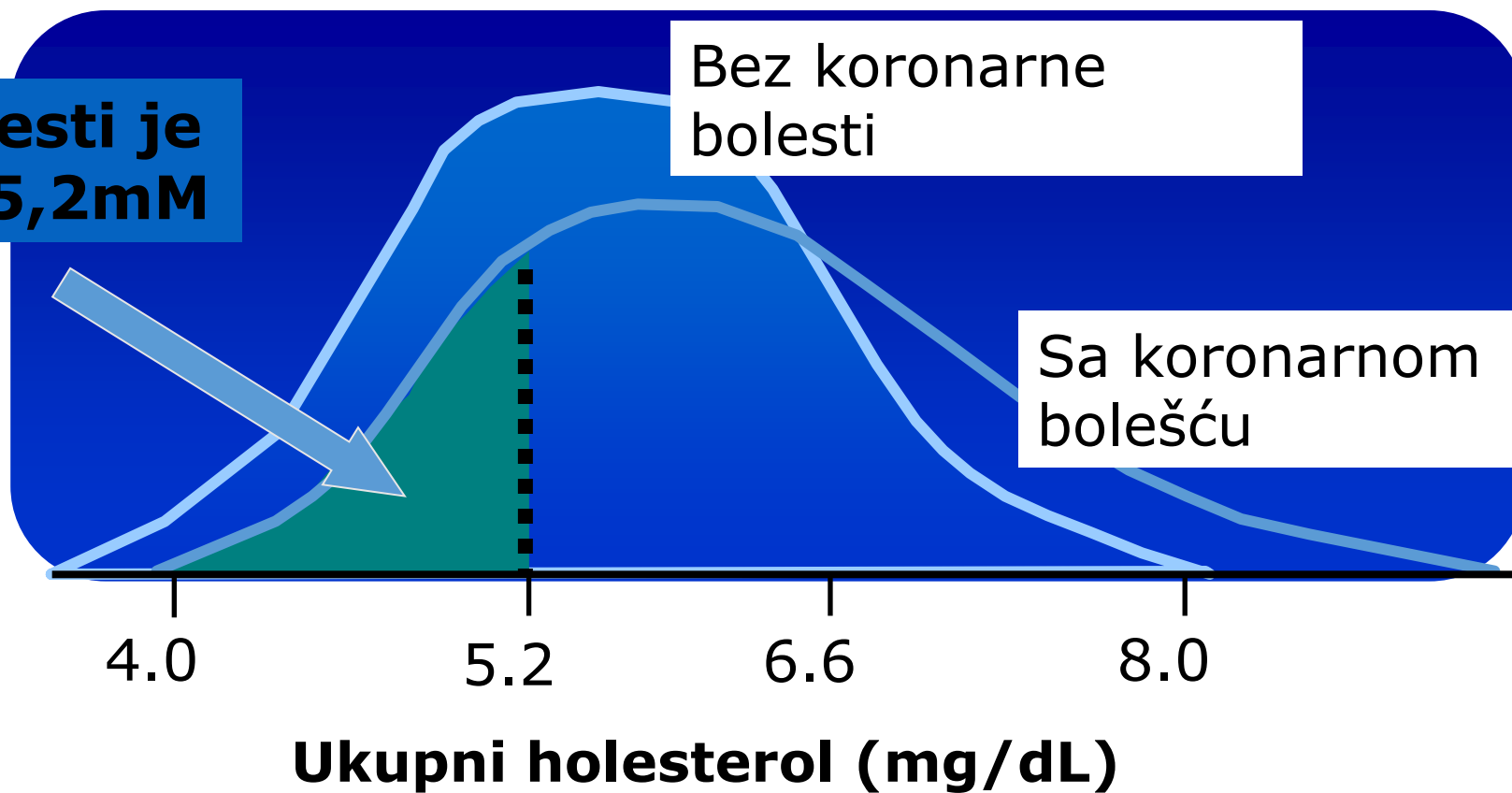


# Dislipidemija

Distribucija ukupnog holesterola kod osoba sa i bez koronarne bc



**35% koronarne bolesti je kod ljudi sa tHol < 5,2mM**

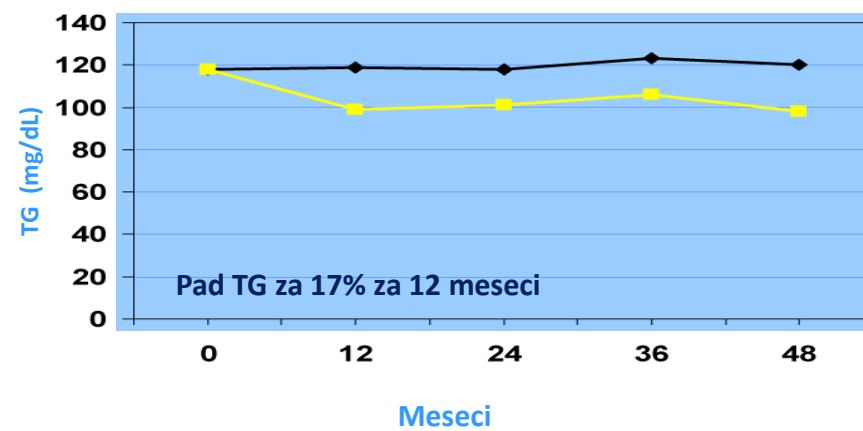
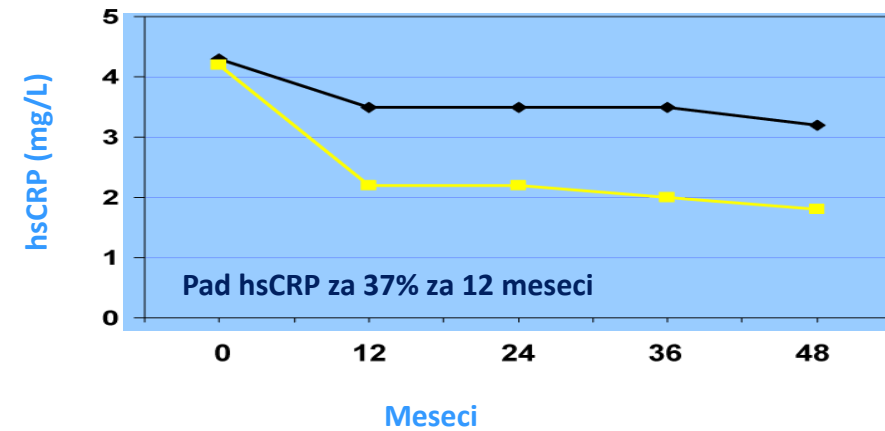
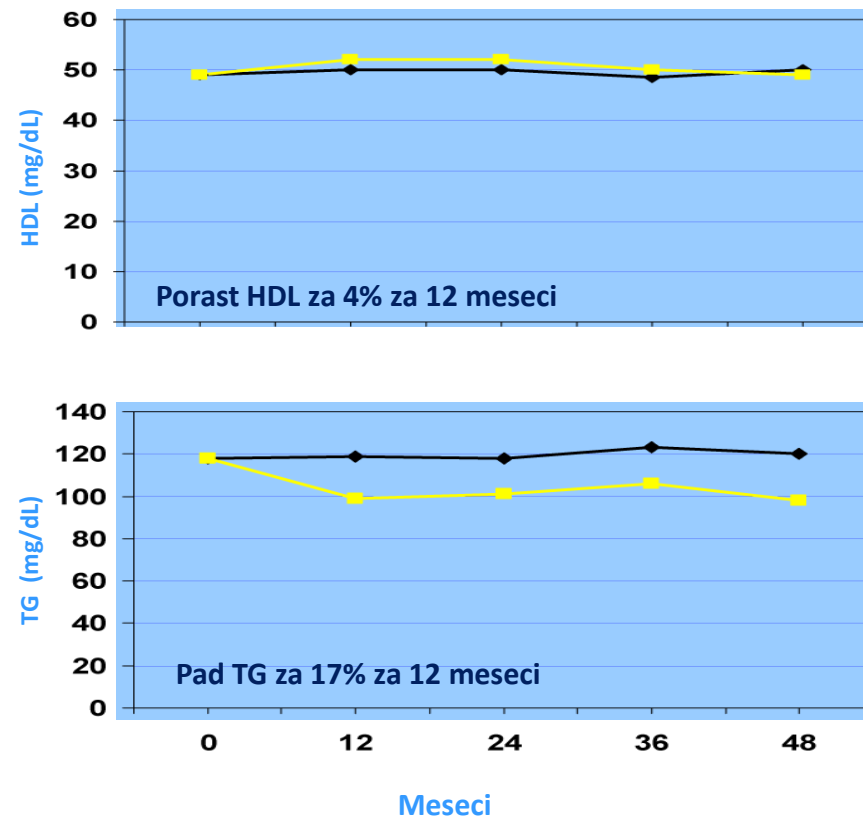
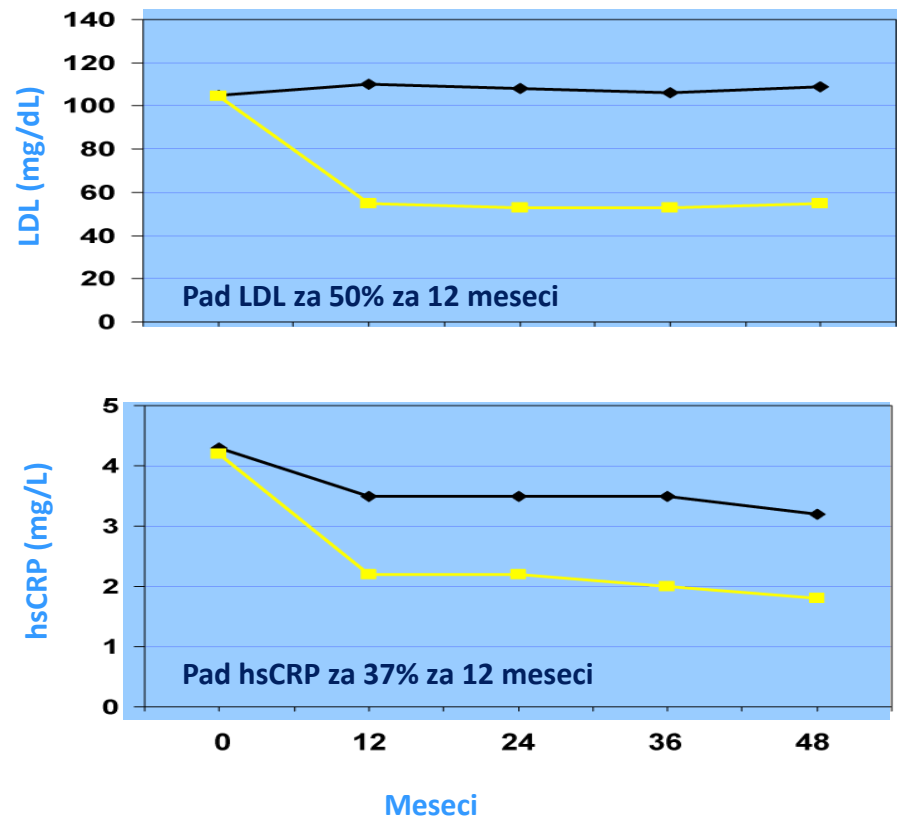


Castelli WP. *Atherosclerosis*. 1996;124(suppl):S1-S9.

©1996 Reprinted with permission from Elsevier Science.

# JUPITER

## Efekat rosuvastatina 20 mg na LDL, HDL, TG i hsCRP



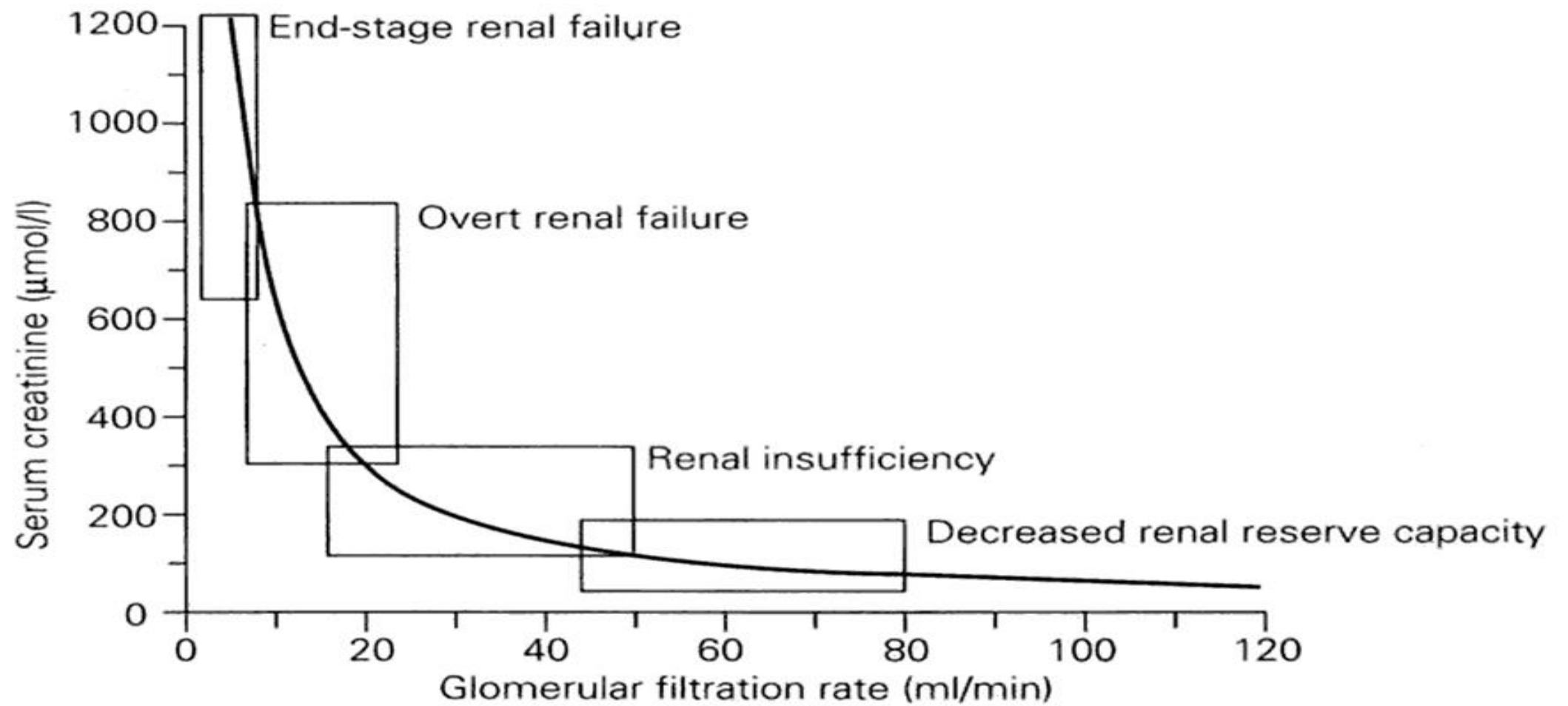


# Monitoring progresije bolesti

---

- Određivanje stadijuma bolesti
- Vrš se serija testova tokom vremena
- Primer: određivanje kreatinina u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji







# Monitoring efekata lečenja

---

- Željeni efekti
  - Praćenje parametara koji odslikavaju prirodu bolesti
  - Primeri:
    - antihiperlipidemijski tretman: praćenje lipidograma
    - antidijabetesni tretman: monitoring glikemije i HbA1c
- Neželjeni efekti:
  - Praćenje parametara koji bi mogli biti promenjeni zbog same terapije
  - Primeri:
    - Praćenje tireoidne funkcije tokom terapije antiaritmicima (amiodaron) ili MS (beta-interferon)
    - Praćenje biohumoralnog sindroma nekroze jetre i nekroze miocita tokom lečenja hiperlipidemija primenom statina



# Screening

---

- Detekcija sub-kliničkih formi bolesti
- Neonatalni screening
- Potrebno je da je poznat prirodni tok bolesti
- Screening test je prihvatljiv ako nema lažno-negativnih i ako ima vrlo malo lažno pozitivnih vrednosti
- Jednostavan za izvođenje
- Screening je poželjan ako postoji mogućnost prevencije (primer DM tip 1 i DM tip 2)



# DOBIJANJE BIOLOŠKOG MATERJALA

---

- Uzimanje uzoraka krvi iz:
  - vene,
  - arterije i
  - kapilarnog sudovnog korita (prst, resica uva, peta)
- Uzimanje uzoraka mokraće
- Uzimanje sputuma (kortizol)
- Uzimanje vaginalnog sekreta
- Ostalo: kosna srž, tečnosti “virtualnih šupljina” (transudati i eksudati)



# Faktori o kojima treba voditi računa tokom dobijanja biološkog materijala

---

- Priprema pacijenta: ishrana, uzimanje lekova, fizička aktivnost, položaj tela, faza MC kod žena itd.
- Procedura uzimanja biološkog materijala: odgovarajući pribor (igla i vrsta epruvete), pravila venepunkcije (sa povaskom ili ne, sa braunil-om ili ne) itd.
- Primarna obrada biološkog materijala: pretretiranje uzorka (antikoagulansi ili deproteiniziranje), izdvajanje seruma ili plazme
- Čuvanje biološkog uzorka do analize: način pripreme uzorka za skladištenje, režim čuvanja i vremenski okvir u kome je uzorak stabilan



# METODE

---

- Analitičke hemijske metode:
  - fotometrijske,
  - enzimске,
  - hromatografske
  - spektrofotometrijske itd.
- Imunometrijske:
  - nefelometrija,
  - turbidimetrija
  - radio-imuno-difuzija (RID),
  - Nuklearno medicinske (RIA)
  - Ostalo: FIA, DELFIA, IRMA itd.
- PCR



# Varijacije u dobijenim vrednostima

---

- Činioci od strane pacijenta
  - Endogeni činioci: starost, pol, graviditet, faza MC kod žena, biološke varijacije
  - Egzogeni činioci: ishrana, fizička aktivnost, položaj tela, stres, hipoksija, primena lekova
- Pre-analitičke varijacije
  - Uzimanje i obeležavanje biološkog uzorka
  - Transport biološkog uzorka
  - Stabilnost biološkog uzorka (čuvanje)
- Analitičke varijacije
- Post-analitička interpretacija



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## ENDOGENI ČINIOCI OD STRANE PACIJENTA

- **Starost:** ALP i fosfat su viši kod dece, dok su tHol, acidum uricum i ureja niži nego kod odraslih
- **Pol:** Fe, kreatinin i acidum uricum su niži kod žena
- **Graviditet:** ALP i Tiroksin (T4) su povišeni u II i III trimestru
- **Hormonski ciklus kod žena:** tHol je niži u sredini ciklusa (estrogeni koče biosintezu holesterola)
- **Biološke varijacije:** oscilacije parametara u vremenu



# Analitičke i biološke varijacije biohemijskih aboratorijskih analiza

Analyte	Analytical variation	Biological variation
sodium	1.1 mmol/L	2.0 mmol/L
potassium	0.1 mmol/L	0.19 mmol/L
bicarbonate	0.5 mmol/L	1.3 mmol/L
urea	0.4 mmol/L	0.85 mmol/L
creatinine	5.0 $\mu$ mol/L	4.1 $\mu$ mol/L
calcium	0.04 mmol/L	0.04 mmol/L
phosphate	0.04 mmol/L	0.11 mmol/L
total protein	1.0 g/L	1.66 g/L
albumin	1.0 g/L	1.44 g/L
aspartate transaminase	6.0 IU/L	8.0 IU/L
alkaline phosphatase	4.0 IU/L	15.0 IU/L



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## EGZOGENI ČINIOCI OD STRANE PACIJENTA:

- Ishrana
- Fizička aktivnost
- Položaj tela
- Stres (trauma, infekcija, strah itd.)
- Hipoksija
- Dijagnostički postupci
- Lekovi
- Neadekvatno uzimanje, čuvanje i transport bioloških uzoraka



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## Ishrana

- Ureja i acidum uricum su viši kod osoba koje se hrane hiperproteinskom ishranom
- Nivoi lipida u serumu su povišeni kod osoba koje su uzimale hranu u periodu od 12-14h pre uzimanja uzoraka
- Hrana koja sadrži tirozin i kofein (čaj, kafa, banane, orasi) može da utiče određivanje metabolita kateholamina (VMA, HVA i metanefrin)



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## Fizička aktivnost

- Tokom fizičke aktivnosti raste nivo:
  - enzima koji su specifični za mišiće: CPK, AST, ALT, LDH
  - “stresnih” hormona
  - Aktivnosti faktora koagulacije i trombocita
  - Albumina koji se izluče urinom (mikroalbuminurija)
- Tokom fizičke aktivnosti opada:
  - nivo nekih metabolita intermedijalnog metabolizma
  - količina vode u telu (može doći do “relativnog” porasta koncentracije nekih supstanci: Natrijum, Proteini, Albumini itd. i smanjenje MCV eritrocita). Sportista od 75 kilograma izgubi 2% telesne mase (1,5 kg) znojenjem tokom treninga



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## Položaj tela

- Nivo nekih supstanci u telu se menja tokom promene položaja tela
- Tokom uspravljanja (ustajanja):
  - aktivira se Renin-Angiotenzin-Aldosteron osovina (“posturalni test”)
  - Raste koncentracija kateholamina (potreban je odmor u ležećem položaju 15-30min pre uzimanja uzoraka krvi)



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## Stres

- Tokom stresnih stanja (trauma, infekcija, strah itd.) dolazi do porasta hormona “stresa”: kortizol, PRL, ACTH, STH, kateholamini
- Mogu biti promenjeni i parametri intermedijalnog metabolizma koje ovi hormoni regulišu (glikemija, slobodne masne kiseline)



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## Lekovi

- Primena Vitamin C može dati lažno niske vrednosti glikemije
- Opijati mogu dati povišen nivo amilaza
- Neki antihipertenzivi (pre svega methyldopa) mogu uticati na nivo kateholamina



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## PREANALITIČKE VARIJACIJE

- Uzimanje, pripremanje i obeležavanje biološkog uzorka
- Transport biološkog uzorka
- Stabilnost biološkog uzorka (čuvanje)





# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## PREANALITIČKE VARIJACIJE

- Uticaj uzimanja i pripremanja uzroka (1):
- Ako poveska stoji tokom venepunkcije i tokom uzimanja uzorka može doći do promena nekih parametara (kalcijum, faktori koagulacije, aktivnost trombocita)
- Prikupljanje mokraće za kateholamine: 24-časovna diureza, unapred zakišljen sud (HCl) i čuvati posudu na +4°C tokom prikupljanja



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## PREANALITIČKE VARIJACIJE

- Uticaj uzimanja i pripremanja uzroka (2):
- Mora da postoji odgovarajuća epruveta u koju se uzima uzorak: predhodno tretirana hemijskim supstancama (antikoagulansi, NaF i sl.) i odgovarajućeg sastava (staklene epruvete aktiviraju faktore koagulacije).
- Neki uzorci se moraju uzimati iglom odgovarajućeg promera (za faktore koagulacije igla veličine min. 23G)
- Za određivanje Lupus antikoagulansa (LAC) važno je da nema prisustva fosfolipida u ispitivanom uzorku plazme (najviše ih ima u trombocitima, pa se koristi “plazma siromašna trombocitima”,  $Tr < 10^9/L$ )



# Plazma siromašna trombocitima

---

- Centrifugiranje uzoraka 1,500 x g tokom 15 minutes, odnosno podestiti brzinu i vreme centrifugiranja, tako da plazma sadrži trombocita manje od  $10 \times 10^9/L$ .
- Hemolizirani uzorci se odbacuju.
- Odmah nakon centrifugiranja uzeti gornje 2/3 plazme i prebaciti plastičnom pipetom u polipropilenski sud (za analizu ili transport). Korišćenjem staklenih pipeta ili posuda za transport faktori koagulacije biće aktivirani.
- Ukoliko mora da se zamrzne uzorak:
  - Odmah ga prebaciti u zamrzivač koji ne stvara led
  - Uzorci su stabilni do 2 nedelje na temperaturi - 20°C (još bolje -70°C)
  - Uzorci moraju ostati zamrznuti tokom čuvanja i transporta.



# Činioci koji utiču na krajnji rezultat

---

## PREANALITIČKE VARIJACIJE

- Transport biološkog uzorka
- Stajanjem uzoraka pune krvi opada koncentracija glikoze u njoj (svakog sata i do 10%, zavisno od ambijentalne temperature)
- Pri povišenoj ambijentalnoj temperaturi mogu se dobiti lažno visoke vrednosti brzine sedimentacije eritrocita i HbA1c.

# Činioci koji utiču na krajnji rezultat



## PREANALITIČKE VARIJACIJE

- Stabilnost biološkog uzorka
- Stajanjem na sobnoj temperaturi neki faktori koagulacije bivaju razloženi, dok se njihovim čuvanjem na niskim temperaturama neki faktori koagulacije aktiviraju (analiza faktora koagulacije mora se uraditi unutar 4 sata od uzimanja uzorka)
- Osnovni režimi čuvanja uzoraka:
  - ambijentalna temperatura: od +15°C do +30°C
  - rashlađeni uzorci: od +2°C do +8°C
  - zaleđeni uzorci: -20°C
  - duboko zaleđeni uzorci: -70°C

# Činioci koji utiču na krajnji rezultat



## ANALITIČKE VARIJACIJE

---

- “Hook” fenomen
- U visokoj koncentraciji neke biološke supstance pokazuju tendenciju međusobnog agregiranja stvarajući tako “mega-komplekse”.
- Imunometrijske metode tada ne mere pojedinačne molekule, već te makroagregate i kao krajnji rezultat dobijamo lažno niske vrednosti.
- Rešenje: određivanje u seriji razblaženje (čime se omogućuje disocijacija mega-kompleksa)
- Hormoni koji pokazuju ovaj efekat: Prolaktin, Kalcitonin i dr.

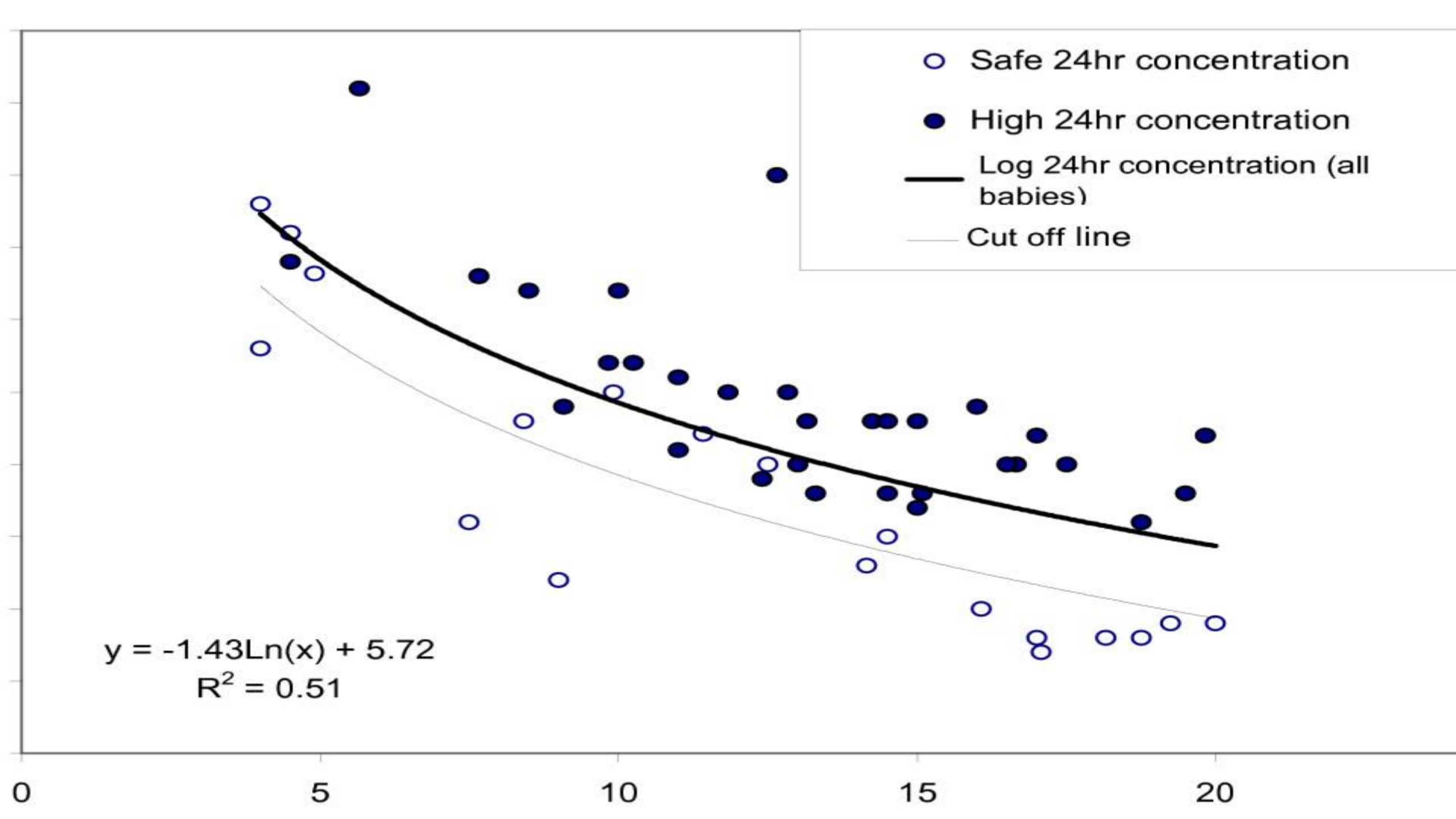
# Činioci koji utiču na krajnji rezultat



## ANALITIČKE VARIJACIJE

---

- Visoka dobijena vrednost
- Ukoliko je izmerena vrednost visoka i van opsega standarda na osnovu kojih se ispisuje standardna kriva raste korelaciona greška.
- Razblaživanjem uzorka je potrebno dovesti koncentraciju u opseg standardne krive i tada vršiti merenje uzorka.

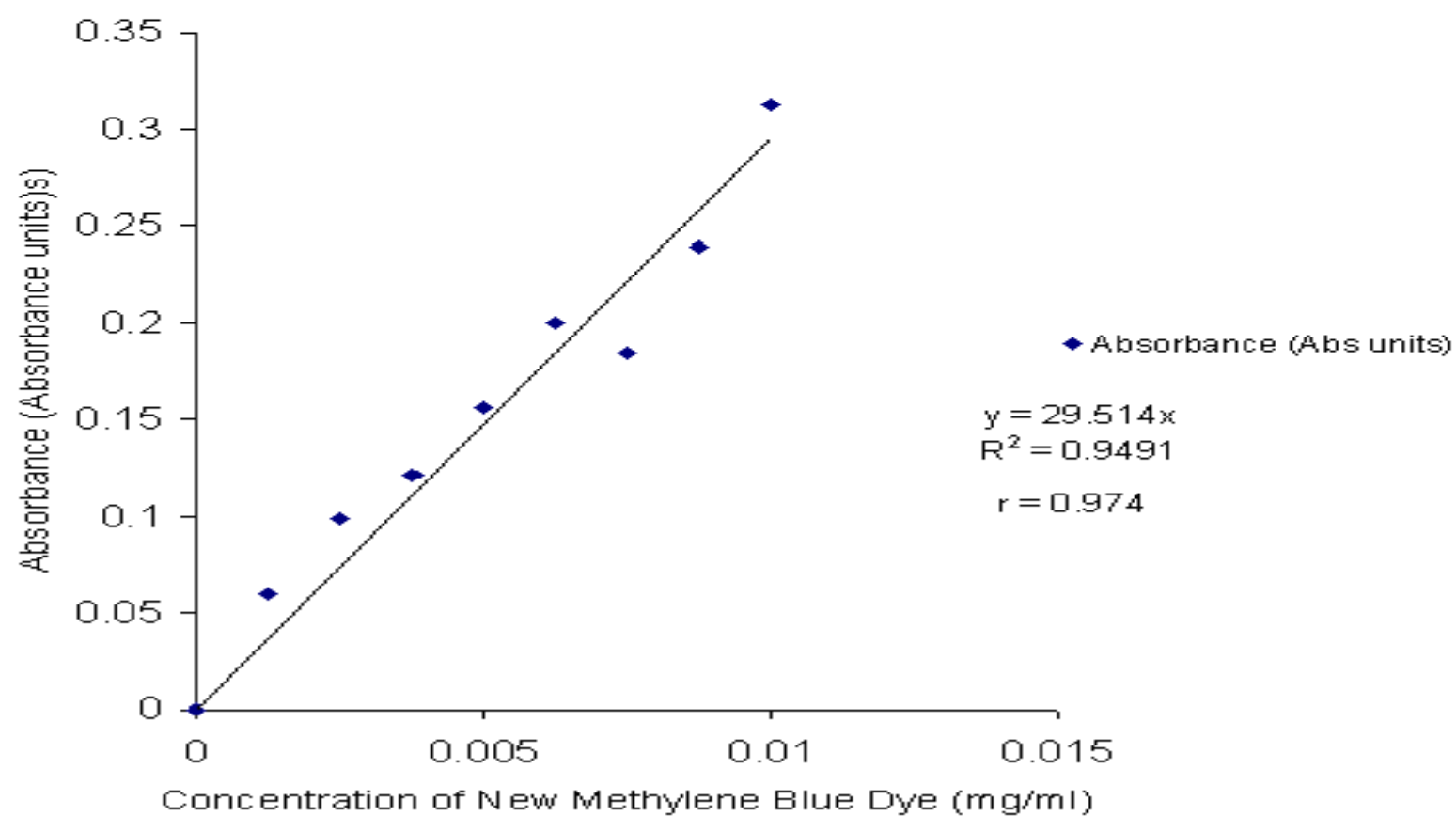




0.00375	0.25500
0.01000	0.31300
unknown	unknown
0.00339	0.10000

**Figure 1**

**Effect of Concentration on Absorbance of New Methylene Blue Dye  
at a Wavelength of 675 nm**





# Karakteristike pojedinih testova

---

**“Zlatni standard”** (“gold standard) je najbolji raspoloživi dijagnostički test koji stoji na raspolaganju pod razumnim uslovima (nije neophodno da bude najbolji mogući test u apsolutnom smislu – primer autopsija).



# Karakteristike pojedinih testova

---

**“Zlatni standard” ima senzitivnost od 100% i specifičnost od 100%, pri čemu su mu i pozitivna i negativna prdiktivna vrednost maksimalne.**



# Karakteristike pojedinih testova

**“Zlatni standard” se menja sa napretkom  
dijagnostike:**

**Disekantna aneurizma aorte**

- AORTOGRAM: senzitivnost 83%, specifičnost 87%**
- NMR: senzitivnost 95%, specifičnost 92%**

		Bolest definisana prema “Zlatnom standardu”		
		Bolest postoji	Bolest ne postoji	
Testiranje	Ishod testa pozitivan	<b>Zaista pozitivni (True Positive)</b>	<b>Lažno pozitivni (False Positive)</b> (greška I tipa)	Pozitivna prediktivna vrednost= $TP/(TP+FP)$
	Ishod testa negativan	<b>Lažno negativni (False Negative)</b> (greška II tipa)	<b>Zaista negativni (True Negative)</b>	Negativna prediktivna vrednost= $FN/(FN+TN)$
		<b>Senzitivnost=</b> $TP/(TP+FN)$	<b>Specifičnost =</b> $TN/(FP+TN)$	



# Karakteristike pojedinih testova

---

- LAŽNO NEGATIVNE VREDNOSTI: deo obolelih koji ima referentne vrednosti analiza
- LAŽNO POZITIVNE VREDNOSTI: deo zdravih koji ima van opsega referentnih vrednosti (lažno visoke ili lažno niske vrednosti)



# Senzitivnost i specifičnost testa

---

- Dijagnostička **SENZITIVNOST** testa: verovatnoća patološkog nalaza kod pacijenata koji su sigurno bolesni
- Senzitivnost =  $TP / (TP + FN)$



# Senzitivnost i specifičnost testa

---

- Dijagnostička **SPECIFIČNOST** testa: verovatnoća normalnog nalaza kod sigurno zdravih osoba
- Specifičnost =  $TN / (TN + FP)$

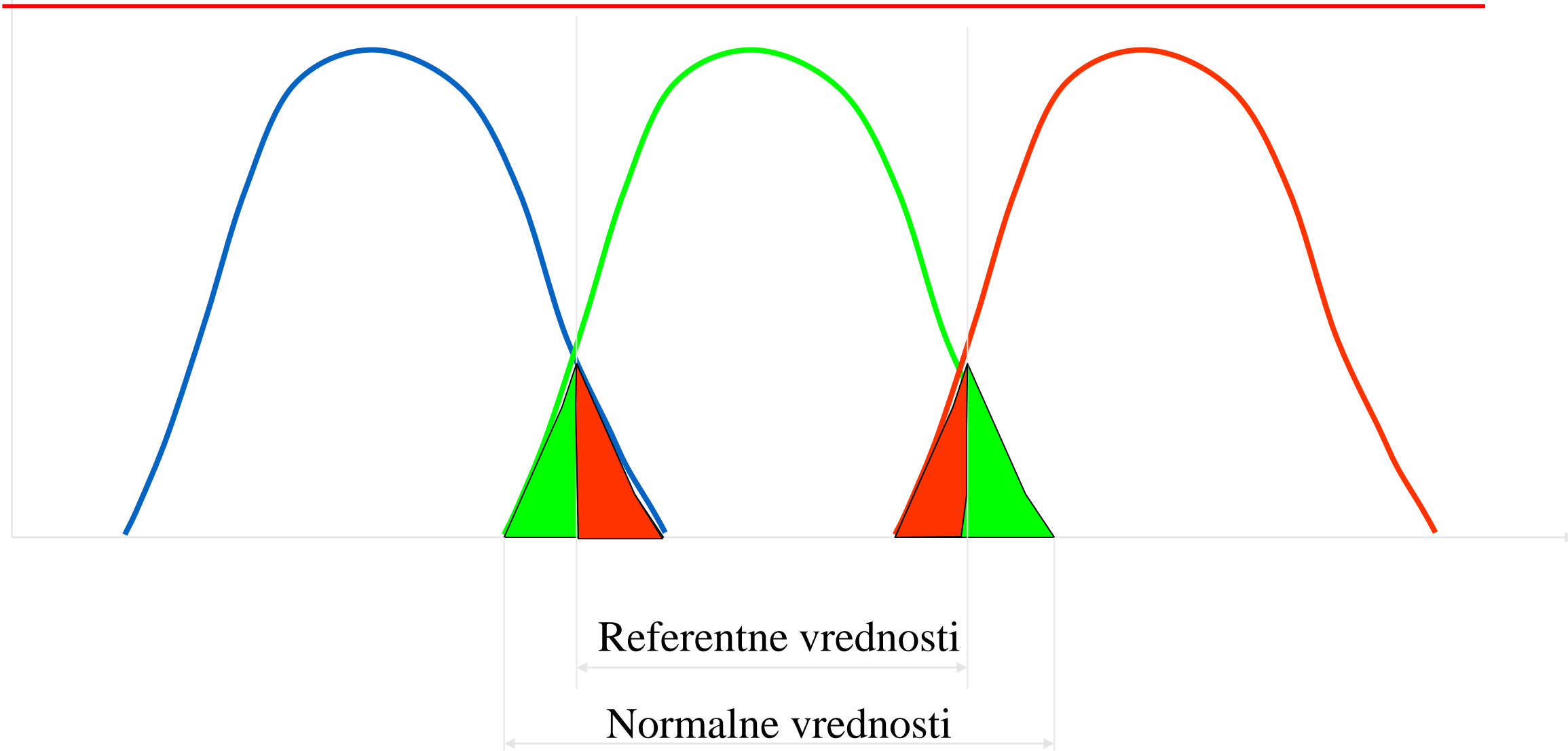




**Patološki niske  
vrednosti**

**Normalne vrednosti**

**Patološki visoke  
vrednosti**





# Laboratorijska dijagnostika u endokrinološkim ispitivanjima

---

- Priprema pacijenta
- Dobijanje biološkog uzorka
- Transport biološkog uzorka
- Metode analize
- Tumačenje rezultata (bazne vrednosti i dinamski testovi)



# ODREĐIVANJE NIVOA HORMONA

---

- BAZALNI STATUS
- DINAMSKI TESTOVI
  - Supresioni (kada se sumnja na hiperfunkciju)
  - Stimulativni (kada se sumnja na hipofunkciju)



# BAZALNI STATUS

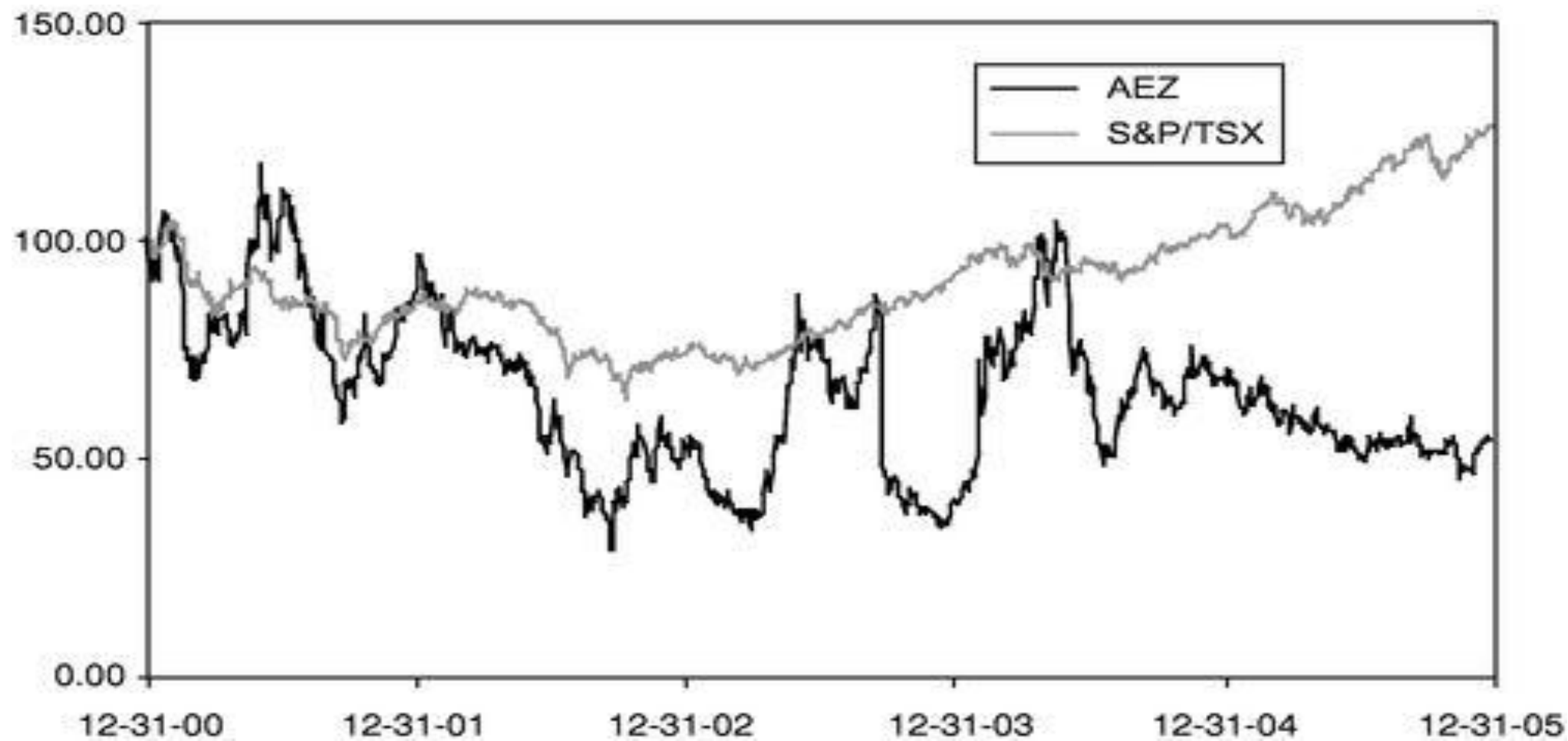
---

## Obrasci lučenja hormona

Sekrecija hormona nije ravnomerna tokom vremena, već postoje određene pravilnosti:

- Pulsatilnost u sekreciji (insulin, LH, FSH)
- Ritmičnost u sekreciji
  - Dnevni ritam (PRL, Kortizol)
  - Mesečni ritam (estrogen, progesteron, FSH, LH)
  - Godišnji ritam (TSH, T4)
- Sekrecija u posebnim stanjima (stres, trudnoća, pubertet)

# Pulsatilitnost u sekreciji





# Pulsatilnost u sekreciji

---

- Mogućnost uzimanja uzorka kada je fiziološki minimum ili maksimum u sekreciji hormona (rizik netačnog interpretiranja)
- Frekventno uzimanje uzoraka
- “pool”-ovanje seruma (uzimanje uzoraka u različitim vremenskim intervalima i mešanje uzoraka radi dobijanja “prosečne” vrednosti hormona)



# Ritmičnost u sekreciji

---

- Određivanje vrednosti hormona u različitim vremenskim intervala
- Dobijanje “profila” hormona (dnevnog, mesečnog ili godišnjeg)
  - Kortizol: 8h, 12h, 16-18h i 24h
  - Prolaktin: 8h, 11h i 13h
  - LH, FSH, Estradiol, Progesteron 7, 12-14 i 21 dana menstruacionog ciklusa



# Sekrecija u posebnim stanjima

---

- Izbegavanja uticaja “stresa” na dobijenu vrednost
  - Punktiranje vene: plasiranje plastične kanila, uzimanje uzoraka nakon vremenskog perioda potrebnog za prolazak efekata stresora
  - Ispitivanje dnevne ekskrecije hormona ili metabolita hormona





# Dinamski testovi u endokrinologiji

---

- Stimulacijski testovi
  - Kada je suspekta hipofunkcija
  - Određivanje nivoa lezije (primarni, sekundarni tercijalni)
- Supresijski testovi
  - Kada je suspekta hiperfunkcija
  - Određivanje nivoa lezije (primarni, sekundarni tercijalni)

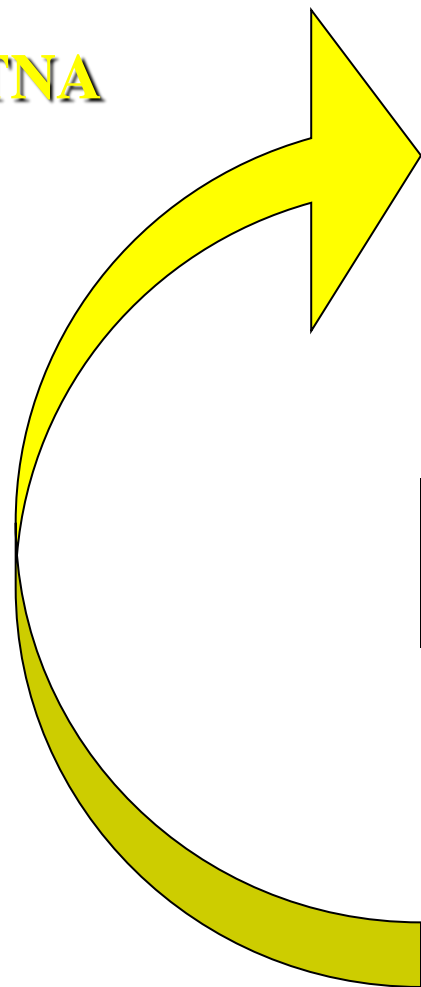
# Tumačenje rezultata

- Hipo ili hiperfunkcija?
- Nivo lezije?

## Hiperfunkcija

Nivo	Periferni hormon	Tropni hormon	Regulatorni peptid
Primarni	↑	↓	↓
Sekundarni	↑	↑	↓
Tercijalni	↑	↑	↑

**DUGA POVRATNA  
SPREGA**



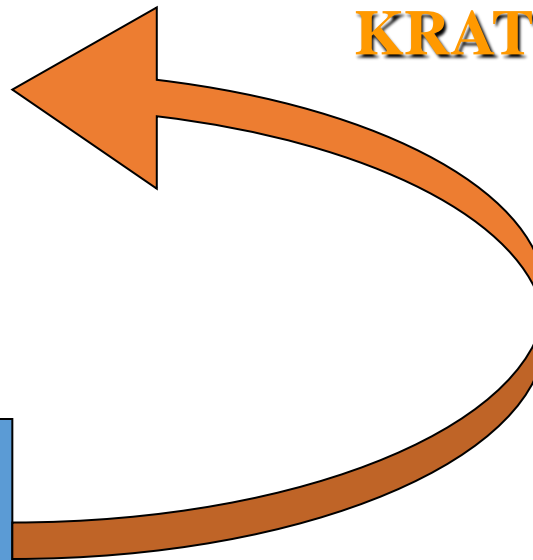
HIPO-  
LAMUS

HIPOFIZA

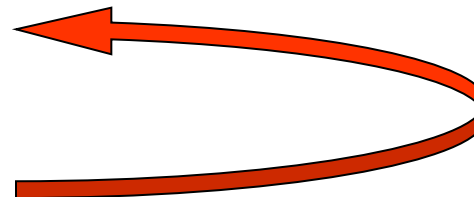
PERIFERNA  
ŽLEZDA

TELESNA  
TKIVA

**KRATKA POVRATNA  
SPREGA**



**ULTRAKRATKA  
POVRATNA SPREGA**





# SUPRESIONI TESTOVI

---

- DEKSAMETAZONSKI TESTOVI
- Za ispitivanje moguće hiperfunkcije kore nadbubrega (hiperkorticisma)
- Dexamethason: sintetski glikokortikoid koji ima jake biološke efekte glikokortikoida, ali zbog izmenjene hemijske strukture ne interferira sa imunskim metodama za određivanje Kortizol-a



# SUPRESIONI TESTOVI

---

- DEKSAMETAZONSKI TESTOVI
- Screening: 1mg u 24h, Kortizol se određuje u 8h narednog jutra
- Niskodozažni (Dex I): 0,5mg na 6 tokom 48 sati, Kortizol se određuje u 8h jutra nakon testa
- Visokodozažni (Dex II): 2mg na 6h tokom 48 h, Kortizol se određuje u 8h jutra nakon testa



# SUPRESIONI TESTOVI

---

- DEKSAMETAZONSKI TESTOVI
- Screening test i Niskodozažni (Dex I) test: zadovoljavajuća supresija je ako je Kortizol niži od 140 nmol/L (još veću specifičnost ima cut-off na 50 nmol/L)
- Visokodozažni (Dex II): smanjenje slobodnog kortizola u urinu za 90%

# Tumačenje rezultata-nivo lezije?

Hiperfunkcija nadbubrega: Bazalno ispitivanje



Nivo	Kortizol	ACTH	CRF
Primarni (Sy Cushing)	↑	nisko N ili ↓	↓
Sekundarni (M.Cushing)	↑	visoko N ili ↑	↓
Tercijalni	↑	↑	↑
Ektopični	↑	↑ ili ↑↑	↓ ili ↑

# Tumačenje rezultata-nivo lezije?

Hiperfunkcija nadbubrega: Supresioni testovi



Nivo	Screening	Dex I	Dex II
Primarni (Sy Cushing)	↑	↑	↑
Sekundarni (M.Cushing)	↑	↑	↓
Tercijalni	↑	↑	↓
Ektopični	↑	↑	↑





# Dijagnostički algoritam

---

- Dijagnoza Sy Cushing se postavlja na osnovu:
  - **Nalaza povećane produkcije kortizola:**
    - Slobodan kortizol u 24-časovnom urinu  $> 140\text{nmol/dU}$  (ili  $50\mu\text{g/dU}$ )
    - Povišen kortizol u serumu uz izgubljen dnevni ritam (posebno izostanak pada u 24:00)
  - **Nemogućnosti supresije produkcije kortizola primenom Dexamethason-a:**
    - Prekonoćni (screening) DEX test (1mg Dexamethason-a u 24h), kortizol u 08:00  $> 140\text{ nmol/L}$
    - Niskodozažni DEX test (0,5mg na 6h tokom 2 dana), slobodni kortizol u urinu  $> 25\text{nmol/dU}$  ili kortizol u serumu u 08:00  $> 140\text{ nmol/L}$

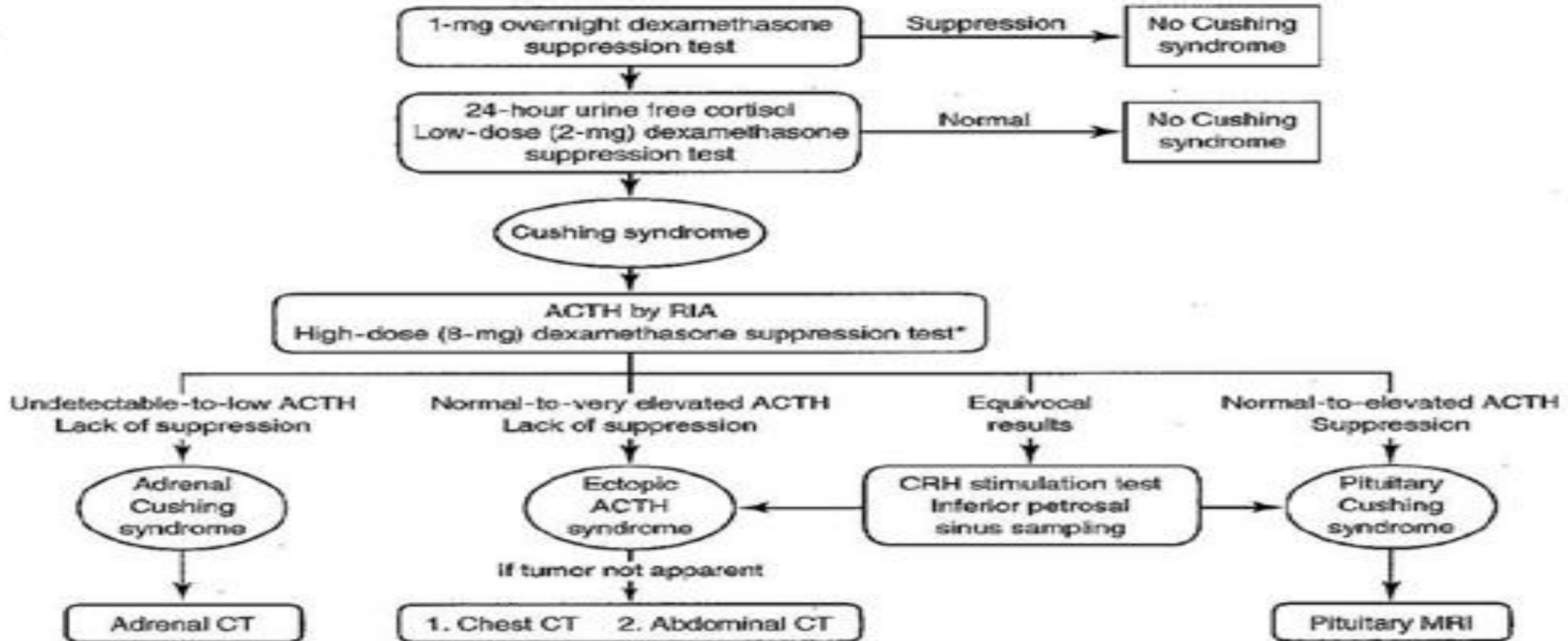


# Dijagnostički algoritam

---

- Etiološka dijagnoza Sy Cushing:
  - **Visokodozažni DEX test (2mg na 6h tokom 48 sati):**
    - Postizanje supresije sugeriše ACTH-sekretujući adenom hipofize
    - Nepostizanje supresije sugeriše adenom/hiperplaziju nadbubrega ili ektopičnu produkciju ACTH/CRH
  - **Određivanje ACTH:**
    - ACTH < 2pmol/L                      adrenalnu tumor
    - ACTH > 40pmol/L                      ektopična produkcija ACTH
    - ACTH = 6-30pmol/L                      adenom hipofize

# Dijagnostički algoritam





# STIMULACIONI TESTOVI

---

- ACTH (Synacten-ski) test
- Za ispitivanje sumnje na hipofunkciju nadbubrega (hipokorticism)
- ACTH: hormon adenohipofize koji stimuliše koru nadbubrega da sekretuje Kortizol



# STIMULACIONI TESTOVI

---

- “Brzi” ACTH test
- 25j (ili 0,25mg) ACTH se aplikuje i.v.
- Mogućnost izvođenja testa sa 1mg ACTH
- Kortizol se određuje u 0, 30 i 60 min
- Zadovoljavajuća rezerva je ako:
  - Kortizol poraste iznad bazalne vrednosti za minimalno 200nmol/L
  - Vrednost Kortizola nakon stimulacije bude veća od 500 nmol/L



# Bolesti štitaste žlezde i kardiovaskularni sistem

---

# Agenda

---



- Uvod
- Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona
- Efekti tiroidnih hormona na hemodinamske karakteristike kardiovaskularnog aparata
- Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Bolesti srca i funkcija štitaste žlezde

# Agenda

---



- Uvod
- Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona
- Efekti tiroidnih hormona na hemodinamske karakteristike kardiovaskularnog aparata
- Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Bolesti srca i funkcija štitaste žlezde



# Uvod

---



- Bolesti štitaste žlezde su danas široko proširene (9-15% ženske populacije) i njihova incidencija neprekidno raste.
- Ukupna prevalencija za subklinički hipotireoidizam u UK je 8% za žene i 3% za muškarce, raste sa godinama starosti (duplira se preko 60 godina).
- Iz istorije medicine se zna da većina simptoma i znakova tiroidne disfunkcije se manifestuje promenama na srcu i kardiovaskularnom aparatu.



---

Dobro se zna da hiperfunkcija štitaste žlezde može dovesti do atrijske fibrilacije, ali je manje poznato da hipotireoidizam predisponira nastanak ventrikularnih aritmija.

# Agenda

---



- Uvod
- Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona
- Efekti tiroidnih hormona na hemodinamske karakteristike kardiovaskularnog aparata
- Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Bolesti srca i funkcija štitaste žlezde



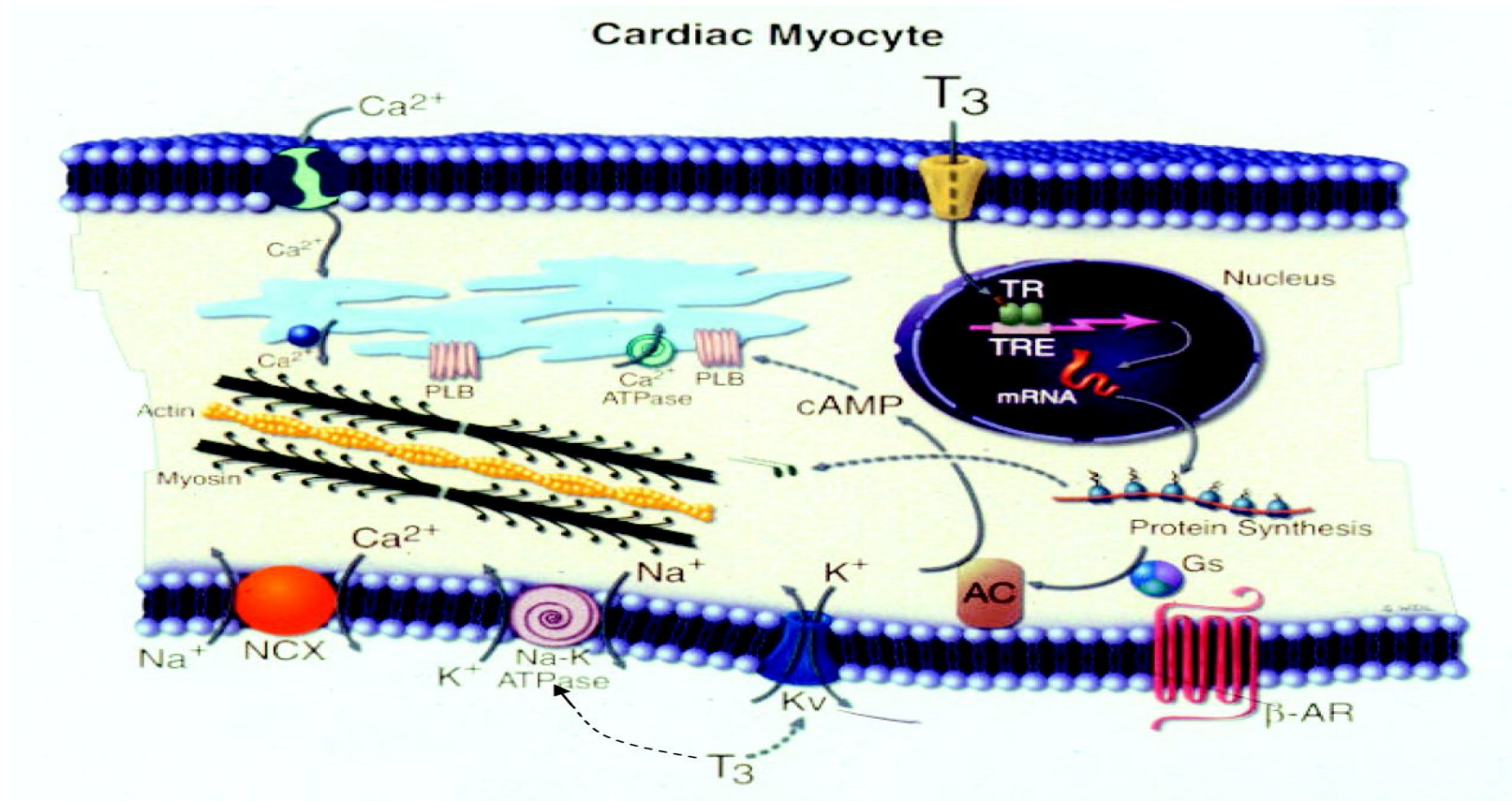
# Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona

---

- Štitasta žleza primarno sekretuje T4 (oko 85%)
- 5-dejodinaza konvertuje T4 u T3 u jetri, bubrezima i skeletnim mišićima
- Srce:
  - Efekat na srce ispoljava samo T3 (u srcu nema intracelularne dejodinaze)
  - U srce se transportuje samo T3, ne i T4
  - T3 na srcu ispoljava genske efekte i efekte nevezane od gena

Maia AL, Kim BW, Huang SA, et al. *J Clin Invest.* 2005; 115: 2524–2533.  
Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al. *Endocrine Rev.* 2002; 23: 38–89.  
Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K et al. *Endocrinology.* 1996; 137: 4235–4242.  
Lazar MA, Chin WW.. *J Clin Invest.* 1990; 86: 1777–1782.

# Efekat Trijodtironina na kardiomiocite





# Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona

---

- **Efekti T3 vezani za gene:** Receptor za T3 nalazi se u jedru, pripada porodici steroidnih receptora, u prisustvu T3 indukuje, a u odsustvu T3 suprimira transkripciju strukturnih i regulatornih gena:
  - Kontraktilni proteini (gen za teške lance miozina)
  - $\text{Ca}^{++}$ -ATP-aza sarkoplazmatskog retikuluma i njen inhibitor fosfolamban (ćelijski ciklus  $\text{Ca}^{++}$ , odgovorni za pojačanje kontrakcije i relaksaciju srca)
  - $\beta$ -adrenergički receptori
  - Na-K-ATP-aza

Hiroi Y, Kim H-H, Ying H, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103:14104–14109.  
Klemperer J, Klein I, Gomez M, et al. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1522–1527.  
Davis PJ, Davis FB. *Thyroid*. 2002; 12: 459–466.  
Park K, Dai H, Ojamaa K, et al. *Anesth Analg*. 1997; 85: 734–738.



# Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona

Effect of Thyroid Hormone on Cardiac Gene Expression

Positively Regulated	Negatively Regulated
$\alpha$ -Myosin heavy chain	$\beta$ -Myosin heavy chain
Sarcoplasmic reticulum $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase	Phospholamban
$\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPase	Adenylyl cyclase catalytic subunits
$\beta$ 1-Adrenergic receptor	Thyroid hormone receptor $\alpha$ 1
Atrial natriuretic hormone	$\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger
Voltage-gated potassium channels (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3)	



# Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona

---

- **Efekti T3 nevezani za gene:** direktna modulacija jonskih kanala na membrani kardiomiocita (Na, K i Ca), brz efekt:
  - Polimerizacija aktina
  - Translokator adenin nukleotida na mitohndrijama
  - Uticaj na različite intracelularne signale puteve

Hiroi Y, Kim H-H, Ying H, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103:14104–14109.  
Klemperer J, Klein I, Gomez M, et al. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1522–1527.  
Davis PJ, Davis FB. *Thyroid*. 2002; 12: 459–466.  
Park K, Dai H, Ojamaa K, et al. *Anesth Analg*. 1997; 85: 734–738.



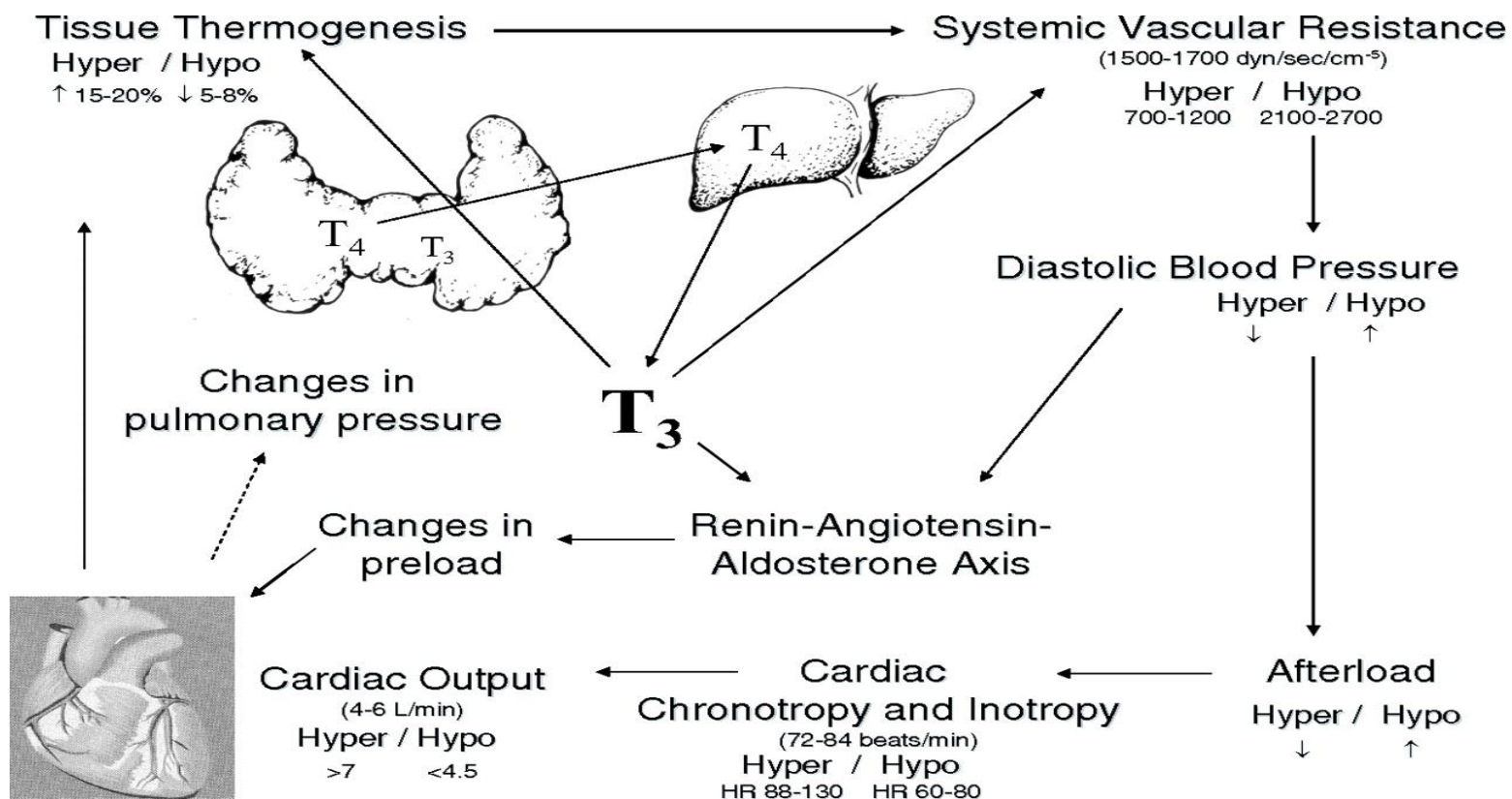
# Agenda

---



- Uvod
- Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona
- Efekti tiroidnih hormona na hemodinamske karakteristike kardiovaskularnog aparata
- Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Bolesti srca i funkcija štitaste žlezde

# Efekti tiroidnih hormona na hemodinamiku kardiovaskularnog sistema



# Efekti tiroidnih hormona

---



- **Smanjenje perifernog vaskularnog otpora**
  - Direktno dejstvo na glatke mišićne ćelije arteriola
  - **Adrenomedulin**, hormon nadbubrega od 52 AK je pod kontrolom tiroidnih hormona, potentan je vazodilatator i njegovo lučenje je povećano u hipertireoidizmu.
- **Porast cirkulišućeg volumena krvi**
  - Porast sinteze eritropoetina i povećanje mase eritrocita
- **Porast srčane frekvence**
- **Porast kontraktilnosti leve komore**



## Efekti tiroidnih hormona: direktni efekti na srce

---

- Hipertrofija srca zbog hemodinamskog opterećenja.
- Povećana ekspresija strukturnih i regulatornih gena koji doprinose hipertrofiji srca.
- Porast  $\beta 1$ -receptora, smanjenje  $TR\alpha 1$  receptora
- Raste aktivnost srčanog pesmejkeera kroz porast  $\beta 1$  R, ali i genomske i nongenomske efekte (npr.geni povezani sa pejsmejkerom).
- U hipertireoidizmu nivoi kateholamini su normalni ili niski, a pacijenti liče na hiperadrenergičko stanje.



## Efekti tiroidnih hormona: efekti na plućnu hipertenziju

---

- Plućna HTA je povezana sa tiroidnom disfunkcijom.
- U različitim serijama slučajeva, čak 65% pacijenata sa hipertireoidizmom razvija plućnu hipertenziju. Veliki broj njih ima i disfunkciju atrio-ventrikularnih valvula (trikuspidalna regurgitacija).
- Plućna hipertenzija se razvija i kod hipotireoidizma (u seriji od 40 pacijenata sa plućnom HTA, čak 22% je imalo hipotireoidizam).



## Efekti tiroidnih hormona: efekti tiroidnih hormona na lipide

---

- Hipotireoidizam (manifestni i subklinički) dovodi do porasta ApoB, ukupnog i LDL holesterola.
- Uzroci: smanjen broj i aktivnost LDL receptora u jetri, smanjena aktivnost 7 $\alpha$ -hidroksilaze holesterola (koji je pod uticajem T3) i smanjena sekrecija holesterola u žuč
- 1,3% do 2,8% pacijenata sa hiperholesterolemijom ima hipotireoidizam, dok 90% pacijenata sa hipotireoidizmom ima hiperholesterolemiju

# Agenda

---



- Uvod
- Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona
- Efekti tiroidnih hormona na hemodinamske karakteristike kardiovaskularnog aparata
- Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Bolesti srca i funkcija štitaste žlezde



# Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat

---

- Hipertireoidizam ima karakteristične simptome iz domena kardiovaskularnog sistema: palpitacije, tahikardija, intolerancija napora, dispneja, povišen pulsni pritisak, ponekad atrijalna fibrilacija.
- Promene u funkcionisanju kardiovaskularnog sistema: pojačana kontraktilnost miokarda, povećan MV i ubrzan puls u miru.





# Hipertireoidizam: efekti tiroidnih hormona

---

- U hipertireoidizmu minutni volumen srca raste za 50% do 300%
- MV je povećan kao posledica povećane frekvence srca, ejekcione frakcije, volumena krvi i smanjenog perifernog vaskularnog otpora.
- U hipertireoidizmu raste produkcija Eritropoetina, ali su nivoi Hct i Hgb nepromenjeni jer raste i volumen krvi.



## Hipertireoidizam: efekat na krvni pritisak

---

- U hipertireoidizmu raste sistolni krvni pritisak i pulsni pritisak, što može biti poseban problem kod starijih osoba sa izraženom aterosklerozom (izolovana sistolna hipertenzija).



# Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat

---

- Bol u grudima i EKG promene u smislu IBS: u starijih je obično koronarna arterijska bolest uz povećane zahteve za kiseonikom, kod mlađih pacijenata je obično vazospazam.
- Pojava znakova cerebrovaskularne ishemije kod mlađih žena sa M. Graves (većinom azijske sa Moyamoya bolešću – okluzija terminalnih grana a.carotis int.)
- Lečenjem hipertireoidizma dolazi do popravljanja simptoma
- Značaj testiranja tireoidnog statusa kod pacijenata sa cerebralnom ili miokardnom ishemijom.

Klein I, Ojamaa K. *N Engl J Med.* 2001; 344: 501–509.  
Kahaly GJ, Dillmann WH. *Endocrine Rev.* 2005; 26: 704–728.  
Im SH, Oh CW et al. *J Neurosurg.* 2005; 102: 1013–1017  
Choi YH, Chung JH et al. *Coron Artery Dis.* 2005; 16: 135–139.



# Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat

---

## Atrijalna fibrilacija

- Među pacijentima sa hipertireoidizmom 2-20% ima AF. U nekim studijama 13,8% u odnosu na 2,3% u kontrolnoj grupi.
- Novije studije beleže ređu učestalost (<2%) zbog ranijeg prepoznavanja bolesti.
- U Danskom nacionalnom registru je stopa od 8,3%, pri čemu su starost, muški pol, IBS i valvularne bolesti srca faktori rizika.
- Ako se pojavi pacijent sa AF, verovatnoća da je uzrok hipertireoidizam je 1%.



# Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat

---

## Lečenje atrijalne fibrilacije:

- $\beta$ 1-selektivni ili neselektivni  $\beta$ -blokatori,
- antitiroidna terapija (tireostatici ili radioaktivni jod),
- digitalis (ima brži klirens u hipertireoidizmu, potrebne veće doze i efekat je nepredvidljiviji),
- antagoniste Ca treba izbegavati, naročito parenteralno, jer mogu dodatno smanjiti periferni vaskularni otpor i dovesti do hipotenzije i kardiovaskularnog kolapsa.

# Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat

---



## Lečenje atrijalne fibrilacije:

- Lečenjem hipertireoidizma dolazi do reverzije iz AF u sinusni ritam tokom 2-3 meseca.
- Ako AF perzistira nakon postizanja hemijskog eutiroidnog stanja, potrebno je pristupiti farmakološkoj ili elektrokonverziji, a nakon toga ritam održavati antiaritmicima (Dizopiramid 300mg/dan).



# Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat

---

## Srčana slabost u hipertireoidizmu

- Srčana slabost sa velikim MV
- Disfunkcija LK zavisna od srčane frekvence
- Od ranije postojeća hipertenzivna ili ishemijska bolest srca može predisponirati nastanak srčane slabosti

## Lečenje srčane slabosti:

- Beta-blokatori su prva linija
- Digitalis+diuretik sa klinički ispoljenom srčanom slabošću i kongestijom pluća
- Terapija radiojodidom je terapija izbora hipertireoidizma



# Kardiovaskularni aparat u subkliničkom hipertiroidizmu

---

- Pacijenti obično nemaju simptome, ali mogu imati kardiovaskularni rizik kao i u manifestnom hipertireoidizmu.
- Prevalencija raste sa godinama starosti
- Povišen rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i atrijske fibrilacije
- Tretman je kontroverzan (preporučuje se da treba lečiti starije osobe sa multinodularnom strumom ili M.Graves)

Klein I.. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, Pa. W.B. Saunders; 2005: 2051–2065.  
Demers LM, Spencer CA. *Thyroid*. 2003; 13: 3–126  
Parle JV, Maisonneuve P et al. *Lancet*. 2001; 358: 861–865.  
Cappola AR, Fried LP et al. *JAMA*. 2006; 295: 1033–1041.



# Agenda

---



- Uvod
- Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona
- Efekti tiroidnih hormona na hemodinamske karakteristike kardiovaskularnog aparata
  - Direktni efekti na srce
  - Efekti na regulaciju krvnog pritiska
  - Efekti na regulaciju lipida
  - Bolest tiroideje i plućna hipertenzija
- Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Bolesti srca i funkcija štitaste žlezde



# Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat

---

- Hipotireoidizam ima karakteristične simptome iz domena kardiovaskularnog sistema: bradikardija, blaga dijastolna HTA, smanjen PP, intolerancija hladnoće, umor.
- Promene u funkcionisanju kardiovaskularnog sistema: porast perifernog vaskularnog otpora, smanjena kontraktilnost srca, smanjen MV, hiperlipidemija, ubrzana ateroskleroza i koronarna bolest.
- Produženje QT intervala, predisponira pacijenta za električnu nestabilnost komora, komorske poremećaje ritma i nastanak Torsade de pointes.

Qureshi AI, Suri Fk et al. *Med Sci Monit.* 2006; 12:CR501–CR506.  
Kahaly GJ, Dillmann WH. *Endocrine Rev.* 2005; 26: 704–728.  
Keating FR Jr, Parkin TW et al. *Prog Cardiovasc Dis.* 1961; 3: 364–381.  
Palmieri EA, Fazio S et al. *Treat Endocrinol.* 2004; 3: 233–244.



# Hipotireoidizam: efekat na krvni pritisak

---

- U hipotireoidizmu je povišen dijastolni arterijski krvni pritisak, smanjuje pulsni pritisak i MV.
- Endotelna disfunkcija i smanjena relaksacija glatkih mišićnih ćelija dovode do porasta perifernog otpora i dijastolne HTA kod oko 30% pacijenata.
- Nivoi renina su niski i razvija se so-osetljiv oblik dijastolne hipertenzije.

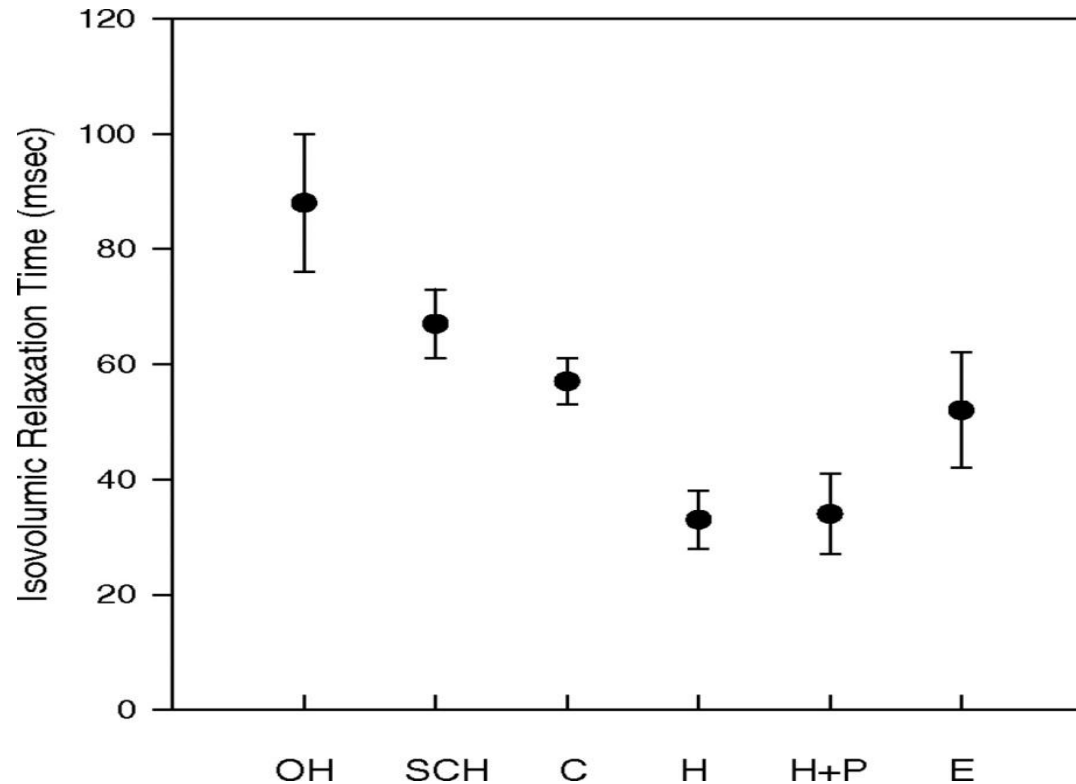
# Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat

---



- Dijastolna disfunkcija leve komore (usporavanje izovolumenske faze relaksacije u dijastoli): hipotireoidizam smanjuje ekspresiju  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aze sarkoplazmatskog retikuluma i pojačava sintezu njegovog inhibitora fosfolambana.
- Perikardni i pleuralni izlivi bogati proteinima (4% pacijenata)

# Tiroidni status i izovolumensko vreme relaksacije (mera dijastolne funkcije)



- **OH**, manifestni hipotiroidizam;
- **SCH**, subklinički hipotiroidizam;
- **C**, kontrola;
- **H**, hipertiroidizam;
- **H+P**, hipertireoidizam +  $\beta$ -adrenergički blokator (propranolol); i
- **E**, hipertireoidizam u remisiji



# Hipotireoidizam

---

- U hipotireoidizmu nivo Eritropoetina je smanjen i dolazi do razvoja normocitne, normohromne anemije kod oko 35% pacijenata.
- U hipotireoidizmu poboljšanje hemodinamike se može desiti i bez korekcije srčane frekvence.
- Supstituciona terapija kod mladih može se započeti odmah u punoj dozi, dok kod starijih mora se početi sa niskim dozama i polako i povećavati.

# Kardiovaskularni aparat u subkliničkom hipotireoidizmu

---



## Kardiovaskularni rizici povezani sa hipotireoidizmom:

- Smanjena kontraktilnost srca i dijastolna disfunkcija
- Povećan sistemski vaskularni otpor
- Snižen iz endotela dobijen faktor relaksacije
- Povišen serumski holesterol
- Povišen C-reaktivni protein
- Povišen homocistein

**Klein I and Danzi S Circulation. 2007;116:1725-1735**

Razvi S, Ingole L et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1715–1723.

Christ-Crain M, Meier C et al. *Atherosclerosis.* 2003; 166: 379–386.

Rodondi N, Aujesky D et al. *Am J Med.* 2006; 119: 541–551.

Klein I, Ojamaa K. *N Engl J Med.* 2001; 344: 501–509.

# Agenda

---



- Uvod
- Celularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona
- Efekti tiroidnih hormona na hemodinamske karakteristike kardiovaskularnog aparata
  - Direktni efekti na srce
  - Efekti na regulaciju krvnog pritiska
  - Efekti na regulaciju lipida
  - Bolest tiroideje i plućna hipertenzija
- Hipertireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Hipotireoidizam i kardiovaskularni aparat
- Bolesti srca i funkcija štitaste žlezde



# Bolesti srca i funkcija štitaste žlezde

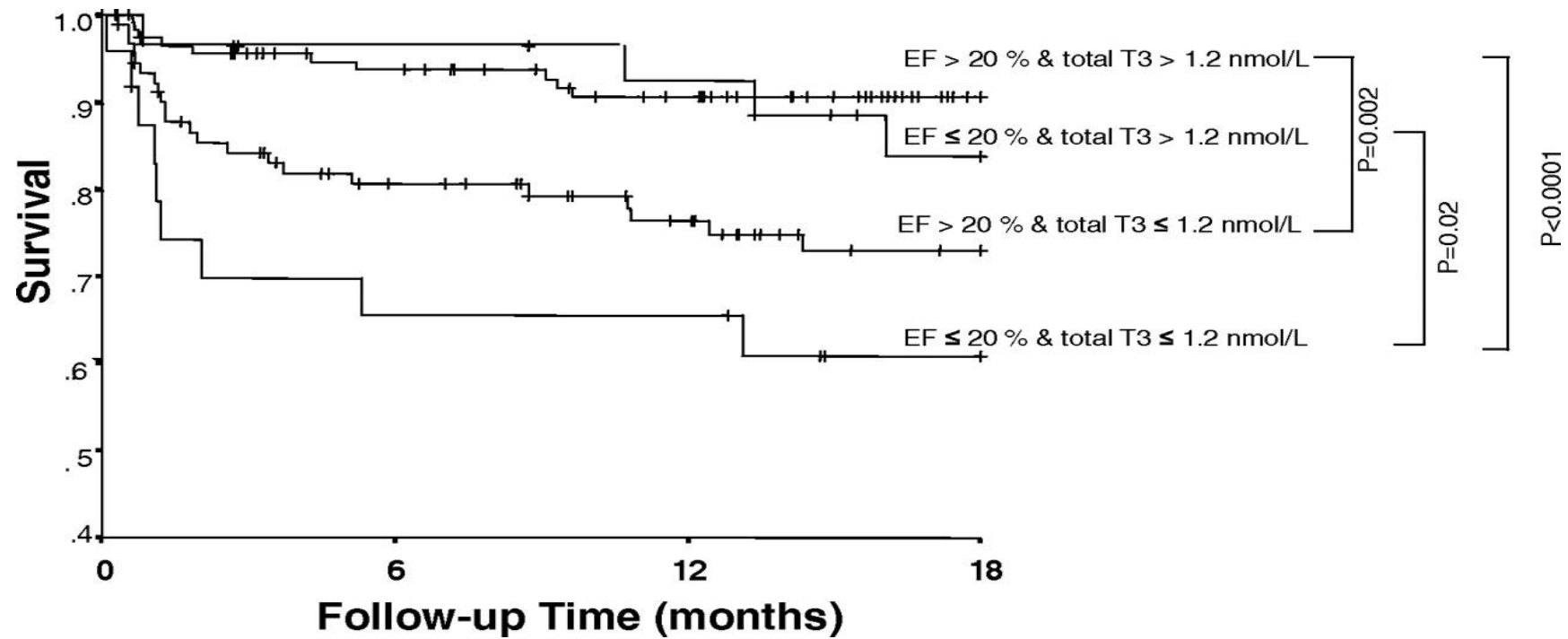
---



- 30% pacijenata sa kongestivnom srčanom slabošću ima nizak T3,
- smanjivanje T3 proporcionalno težini srčane slabosti (nizak T3, normalni T4 i TSH – zbog smanjene hepatičke konverzije T4 u T3)
- Nivo T3 je jači prediktor ukupne i KVS povezane smrtnosti od EF ili dislipidemije.
- Fiziološka terapija sa T3 može poboljšati kardijalnu funkciju u nekim kliničkim situacijama.



# Nizak T3 i EF kao prediktori mortaliteta



# ZAKLJUČAK

---



- Bolesti štitaste žlezde i kardiovaskularni sistem su “dvosmerna ulica”.
- Lečenjem disfunkcije štitaste žlezde mnogi poremećaji u funkcionisanju kardiovaskularnog aparata mogu biti korigovani.