SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Iva Stojković, dr. med.

SERUMSKE RAZINE HORMONA ŠTITNJAČE I KLINIČKI POKAZATELJI SRČANOG ZATAJENJA

Doktorski rad

2025/2026

Mentor:

prof. prim. dr. sc. Viktor Čulić, dr. med.

U Splitu, travanj 2026.

ZAHVALA

Od srca zahvaljujem mentoru, prof. prim. dr. sc. Viktoru Čuliću, što je svojim iskustvom i predanošću znanosti usmjeravao moj rad.

Zahvaljujem mužu Ivanu, majci Kristini, ocu Vladi i sestri Antoneli na strpljivoj i bezrezervnoj podršci tijekom izrade ove disertacije.

Hvala svim kolegama i prijateljima koji su na bilo koji način olakšali moj put i približili me ovom cilju.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Srčano zatajenje 2

1.1.1. Definicija 2

1.1.2. Epidemiologija 2

1.1.3. Podjela 3

1.1.4. Patofiziologija 4

1.1.6. Liječenje 9

1.1.7. Razlika između muškaraca i žena 11

1.2. Hormoni štitnjače 12

1.2.1. Sinteza i sekrecija 12

1.2.2. Metabolizam i funkcija 13

1.2.3. Laboratorijska dijagnostika 14

1.3. Utjecaj hormona štitnjače na kardiovaskularni sustav 14

1.3.1. Netireoidna bolest štitnjače 14

1.3.2. Hormoni štitnjače i srčana funkcija 16

1.3.3. Hormoni štitnjače u srčanom zatajenju 17

2. CILJ RADA I HIPOTEZE 20

3. ISPITANICI I POSTUPCI 23

3.1. Kvalifikacijski rad 24

3.1.1. Ispitanici 24

3.1.2. Postupci 25

3.1.3. Statistički postupci 26

3.2. Dodatno istraživanje 27

3.2.1. Ispitanici 27

3.2.2. Postupci 28

3.3.3. Statistički postupci 28

4. REZULTATI 29

4.1. Kvalifikacijski rad 30
4.1.1. Deskriptivna statistika 30
4.1.2. Univarijatna analiza 31
4.1.3. Multivarijatna analiza 35
4.2. Dodatno istraživanje 36
4.2.1. Deskriptivna statistika i univarijatna analiza 36
4.2.2. Multivarijatna analiza 46
5. RASPRAVA 49
5.1. Serumske razine hormona štitnjače i pokazatelji srčane funkcije 50
5.1.1. Muškarci 50
5.1.2. Žene 53
5.2. Snage i ograničenja istraživanja 56
6. ZAKLJUČCI 57
7. LITERATURA 60
8. SAŽETAK 76
9. SUMMARY 79
10. ŽIVOTOPIS 82

POPIS KRATICA

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*)

ARNI – inhibitori angiotenzinskih receptora i neprilizina (engl. *angiotensin receptor–neprilysin inhibitors*)

ATP – adenozin-trifosfat

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

BSE – Britansko društvo za ehokardiografiju (engl. *British Society of Echocardiography*)

CRP – C-reaktivni protein

CRT – srčana resinkronizacijska terapija (engl. *cardiac resynchronisation therapy*)

DF – dijastolička funkcija

DT – deceleracijsko vrijeme (engl. *deceleration time*)

EACVI – Europsko društvo za kardiovaskularno oslikavanje (engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*)

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*)

ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

ETA – Europsko društvo za štitnjaču (engl. *European Thyroid Association*)

FA – fibrilacija atrija

FAC – frakcijska promjena površine desnog ventrikula (engl. *fractional area change*)

fT_3 – slobodna frakcija trijodtironina (engl. *free triiodothyronine*)

GLS – globalna longitudinalna deformacija (engl. *global longitudinal strain*)

HF – srčano zatajenje (engl. *heart failure*)

HFimpEF – srčano zatajenje s poboljšanom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with improved ejection fraction*)

HFmrEF – srčano zatajenje s blago reduciranom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*)

HFpEF – srčano zatajenje s očuvanom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*)

HFrEF – srčano zatajenje s reduciranom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*)

ICD – implantabilni srčani uređaj (engl. *implantable cardiac device*)

KBC – Klinički bolnički centar

LA – lijevi atrij

LAVI – volumen lijevog atrija indeksiran na površinu tijela (engl. *left atrium volume index*)

LV – lijevi ventrikul (engl. *left ventricle*)

LVDD – dijastolička disfunkcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular diastolic dysfunction*)

LVEDP – tlak u lijevom ventrikulu na kraju dijastole (engl. *left ventricular end-diastolic pressure*)

LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*)

MI – infarkt miokarda (engl. *myocardial infarction*)

MPI – indeks miokardne performanse (engl. *myocardial performance index*)

MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid antagonist*)

NTIS – netireoidna bolest štitnjače (engl. *non-thyroidal illness syndrome*)

NT-proBNP – N-terminalni pro-B natriuretski peptid (engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)

NYHA – *New York Heart Association*

PCWP – plućni kapilarni zaglavljeni tlak (engl. *pulmonary capillary wedge pressure*)

ROS – reaktivne kisikove vrste (engl. r*eactive oxygen species*)

RV – desni ventrikul (engl. *right ventricle*)

SGLT-2 – natrij-glukoza kotransporter 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*)

SBP – sistolički arterijski tlak (engl. *systolic blood pressure*)

TAPSE – sistolički pomak trikuspidnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*)

TBG – tiroksin-vezujući globulin (engl. *thyroxine-binding globuline*)

Tg – tireoglobulin

TH – hormoni štitnjače (engl. *thyroid hormones*)

TPO – tireoidna peroksidaza

TR – trikuspidna regurgitacija

TRH – tireotropin-oslobađajući hormon (engl. *thyrotropin-releasing hormone*)

TSH – tireotropni hormon (engl. *thyroid-stimulating hormone*)

TT_3 – ukupni trijodtironin (engl. *total triiodothyronine*)

1. UVOD

1.1. Srčano zatajenje

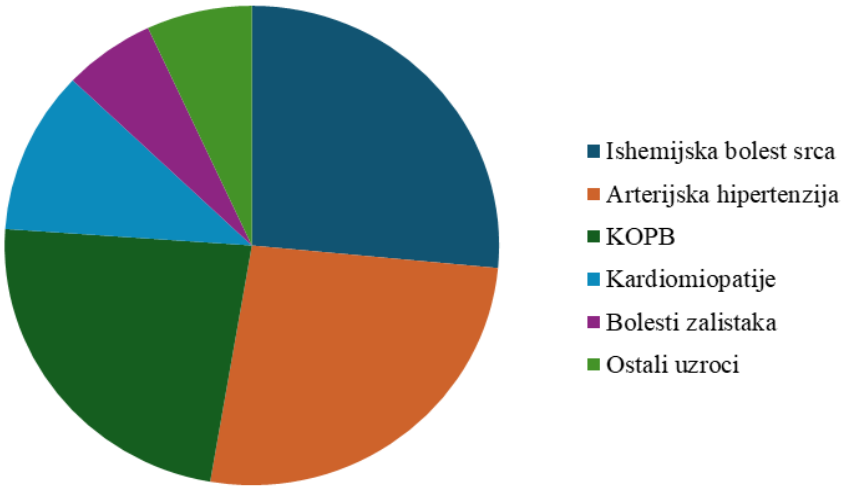
1.1.1. Definicija

Srčano zatajenje (HF, engl. *heart failure*) je klinički sindrom poremećenog punjenja ili pražnjenja ventrikula krvlju uslijed strukturnog ili funkcionalnog srčanog oštećenja, potkrijepljen povišenim razinama natriuretskih peptida i/ili objektivnim dokazima plućne ili sistemske kongestije (1, 2). Nakon određenog indeksnog događaja, koji može biti akutan ili kroničan, nastupa poremećaj srčane funkcije u vidu reducirane kontraktilnosti i/ili relaksacije srčanog mišića, s posljedičnom oslabljenom opskrbom organa i tkiva kisikom te nastankom karakterističnih kliničkih simptoma (1, 3). Uzroci akutnog HF-a su, primjerice, akutna insuficijencija mitralnog ili aortalnog zaliska, ruptura ventrikula ili ascendentne aorte s posljedičnom tamponadom srca, masivna plućna embolija, i tako dalje, dok su neki od uzroka kroničnog HF-a neregulirana arterijska hipertenzija, infiltrativne bolesti, kronične valvularne greške, tahiaritmije, metaboličke bolesti, uključujući i poremećaje hormona (3). Sami proces nastanka HF-a može započeti godinama prije pojave prvih kliničkih simptoma te biti u kompenziranoj fazi zahvaljujući takozvanim neurohormonalnim mehanizmima (1, 4). Ovisno o uzroku i posljedičnoj aktivaciji patofizioloških puteva HF može biti reverzibilan, a, ukoliko dođe do remodeliranja miokarda, nastupa ireverzibilno srčano oštećenje (1). Također, uz medikamentoznu i terapiju srčanim uređajima može doći i do djelomičnog ili potpunog oporavka srčane funkcije (3). Važno je utvrditi etiologiju HF-a kako bi ga se moglo adekvatno liječiti (3).

1.1.2. Epidemiologija

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u Europi i svijetu, usprkos stalnom znanstvenom napretku i kreiranju novih smjernica u liječenju (5). Među njima su najčešće ishemijska bolest srca i njezine posljedice, u koje spada i HF (5). Godine 2019. prevalencija HF-a u svijetu procijenjena je na 56,2 milijuna (6). U 13 zemalja Europe ona je iznosila 1,7% odrasle populacije (7) i u stalnome je porastu zbog starenja populacije i poboljšanja ishoda liječenja (5). Posljedično navedenom, HF predstavlja značajan javnozdravstveni problem zbog narušavanja kvalitete života bolesnika i opterećenja zdravstvenog sustava (6). HF je multifaktorijalan sindrom (2), a njegova incidencija raste s godinama starosti bolesnika (5). Izdvajaju se sljedeći vodeći uzročnici ovog poremećaja: 1) ishemijska bolest srca; 2) arterijska hipertenzija; 3) kronična opstruktivna plućna bolest; 4) kardiomiopatije i bolesti miokarda; 5) bolesni zalistaka; 6) miokarditisi i postvirusni sindromi; 7) infiltrativne bolesti; 8) toksini i lijekovi; 9) aritmije; 10) *high-output* HF (Slika 1) (5, 8-10). Smrtnost od HF-a i dalje je vrlo visoka te u petogodišnjem intervalu iznosi 57% (6). Premda je smrt u bolesnika s HF-om dominantno uzrokovana kardiovaskularnom bolesti, bilježi se sve učestalija

pojava ne-kardiovaskularnih uzroka smrti, osobito u bolesnika s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (engl. *heart failure with preserved ejection fraction,* HFpEF) (5).



Slika 1. Etiologija srčanog zatajenja (djelo autora, izvor podataka: Bragazzi i sur, 2021. (10). KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest.

1.1.3. Podjela

Najčešća podjela HF-a temelji se na ultrazvučnom parametru ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction,* LVEF) i glasi: 1) HF s reduciranom LVEF (HFrEF; LVEF ≤40%); 2) HF s blago reduciranom LVEF (HFmrEF; LVEF 41-49%); 3) HF s očuvanom LVEF (HFpEF; LVEF ≥50%) (3, 11). Prema registru Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC), 60% bolesnika ima HFrEF, 24% HFmrEF, dok 16% ima HFpEF (12). U novije vrijeme formirana je još jedna kategorija, HFimpEF (engl. *heart failure with improved ejection fraction*), u koju spadaju bolesnici koji su imali LVEF ≤40% te se ona poboljšala za ≥10% i iznosi >40% u sljedećem ultrazvučnom mjerenju (3). Što se tiče zahvaćanja ventrikula, desnostrani HF najčešće nastaje kao posljedica ljevostranog HF-a, ali postoji i izolirana disfunkcija desnog ventrikula (engl. *right ventricle*, RV), primjerice, posljedično tlačnom ili volumnom opterećenju RV-a, srčanom infarktu (MI, engl. *myocardial infarction*) ili aritmogenoj displaziji (13). Postoji i desnostrani HF kao posljedica plućne hipertenzije, plućne bolesti i sekundarne ili primarne trikuspidne regurgitacije (TR) (14, 15). Prevalencija desnostranog HF-a zbog heterogenosti njegove definicije ima širok raspon i u bolesnika s HFrEF-om iznosi od 19% do 77% (16), a u bolesnika s HFpEF-om od 18% do 28% (17). Bez obzira na definiciju i etiologiju, disfunkcija RV-a neovisno je povezana s povećanim rizikom morbiditeta i mortaliteta (16, 17).

S obzirom na prisutnost simptoma i njihov utjecaj na funkcionalni status bolesnika, HF se dijeli na četiri razreda prema klasifikaciji Njujorškog udruženja za srce (engl. *New York Heart Association*, NYHA) (Tablica 1) (3).

Tablica 1. *New York Heart Association* (NYHA) funkcionalna podjela srčanog zatajenja.

Razred I	Nema ograničenja tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje simptome.
Razred II	Blago ograničenje tjelesne aktivnosti. U mirovanju bez simptoma, dok uobičajena tjelesna aktivnost uzrokuje pojavu simptoma poput zaduhe i zamora.
Razred III	Znatno ograničenje tjelesne aktivnosti. U mirovanju bez simptoma, ali aktivnost manja od uobičajene uzrokuje pojavu zaduhe i zamora.
Razred IV	Nemogućnost bilo kakve tjelesne aktivnosti bez pojave simptoma. Moguća pojava simptoma i u mirovanju.

1.1.4. Patofiziologija

Početni influks kalcijevih iona preko voltažnih L-tip kalcijevih kanala potiče otpuštanje velike količine kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma kardiomiocita te omogućuje interakciju aktina i tropomiozina i snažnu srčanu kontrakciju (18), a, po energetski ovisnom unosu kalcija natrag u sarkoplazmatski retikulum, nastupa brza relaksacija (19, 20). Faktori koji utječu na regulacijske proteine prometa kalcijevih iona upravljaju i srčanom kontrakcijom i relaksacijom, kao i brzinom provođenja srčanog impulsa te srčanom frekvencijom (18). Osim kalcija, na srčanu kontraktilnost utječe i duljina srčane kontraktilne jedinice sarkomere, što se naziva Frank-Sterlingovim mehanizmom (18). Pet je odrednica srčane funkcije, a to su predopterećenje (engl. *preload*), naknadno opterećenje (engl. *afterload*), kontraktilnost, stupanj relaksacije i srčana frekvencija (18). Vanjski srčani rad predstavlja promjenu volumena (udarni volumen) postignutu pri svladavanju arterijskog sistoličkog tlaka ($W = \Delta V \times p$) (18). U ehokardiografiji se, pomoću neinvazivnog mjerenja sistoličkog tlaka kao odrednice maksimalno postignutog sistoličkog tlaka u lijevoj klijetki (engl. *left ventricle*, LV) i stupnja longitudinalne deformacije miokarda (engl. *global longitudinal strain*, GLS) može izračunati srčani rad (21).

Kada početna noksa naruši funkciju kardiomiocita, dolazi do slabljenja sistoličke i dijastoličke funkcije srca (11). U samom početku bolesnici su često asimptomatski ili imaju tek blage simptome, jer se zahvaljujući kompenzacijskim mehanizmima uspijevaju zadovoljiti potrebe organizma (1, 11). Prolongirana aktivacija kompenzacijskih mehanizama dovodi do remodeliranja i nepovratnog oštećenja srčanog mišića (4). To se događa uslijed pretjerane ekspresije biološki aktivnih molekula poput norepinefrina i angiotenzina II aktivacijom adrenergičkog i renin-angiotenzinskog sustava (4, 22). Adrenergički sustav aktivira se vrlo rano kako bi se poboljšanjem kontraktilnosti, relaksacije, kronotropnosti i dromotropnosti održao potreban srčani minutni volumen (1, 23). U bolesnika s HF-om dolazi do gubitka inhibitornog refleksa baroreceptora i mehanoreceptora te pojačanja ekscitacije, što dovodi do podizanja simpatikotonusa (1, 23). Simpatički živčani sustav uzrokuje i perifernu vazokonstrikciju te zajedno s regulacijskim mehanizmima bubrega u aferentnoj arterioli i distalnom tubulu aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (1, 24). U kompenziranoj fazi HF-a pri blagim do umjerenim promjenama bubrežne perfuzije prevladava učinak natriuretskih peptida koje luče prošireni atriji (1, 25). U dekompenziranoj fazi, pri većim promjenama bubrežnog protoka, prevladava renin-angiotenzin-aldosteronski sustav koji stimulira zadržavanje natrija i vode (1, 24). Angiotenzin II također utječe na vazokonstrikciju, lučenje arginin-vazopresina, te patološko remodeliranje srca i krvnih žila (24). Posljedično navedenim promjenama, kao i lučenju upalnih citokina (tumorski faktor nekroze α, interleukin-6), u HF-u se povećava sistemska i srčana količina reaktivnih kisikovih vrsta (engl. r*eactive oxygen species*, ROS), što povećava oksidativni stres, djeluje negativno inotropno, povećava kapilarnu permeabilnost, uzrokuje endotelnu disfunkciju, smanjuje dostupnost dušikovog oksida i potiče daljnje remodeliranje miokarda (1, 26, 27). Aktivacijom renalnih simpatičkih mehanizama iz stražnjeg režnja hipofize luči se arginin-vazopresin koji također potiče zadržavanje vode, proizvodnju endotelina i vazokonstrikciju (1). U sklopu remodeliranja LV-a dokazane su promjene u vidu hipertrofije, degradacije ekstracelularnog matriksa, miokardne fibroze, dilatacije LV-a, promjene njegovog oblika iz eliptičnog u sferični, beta-adrenergičke desenzitizacije, nekroze, apoptoze, autofagije, i tako dalje (1, 28). Navedeni patofiziološki mehanizmi vrijede za bolesnike s HF-om kroz cijeli raspon LVEF, dakle, isti su za HFrEF, HFmrEF i HFpEF (1).

Posljedično narušenoj srčanoj funkciji nastupa sistemska i/ili pulmonalna kongestija i oštećenje ciljnih organa, ponajprije daljnje oštećenje miokarda i slabljenje renalne funkcije uz nastanak kardiorenalnog sindroma (11). Tipični simptomi akutnog HF-a uključuju dispneju, ortopneju, paroksizmalnu noćnu dispneju, intoleranciju napora i oticanje donjih ekstremiteta (3, 11). Većina bolesnika s akutnim HF-om ima kronični kompenzirani HF čija se ravnoteža naruši određenim precipitirajućim događajem poput neuzimanja terapije, ishemije ili infekcije (3, 11). Od simptoma su

najčešće prisutni dispneja, ortopneja i intolerancija napora (11). Skupina bolesnika s akutnim hipertenzivnim HF-om često ima nagli i izraženi nastup simptoma, ali, ima i dobar i brz odgovor na terapiju te bolju stopu preživljenja (11, 29). Osim arterijske hipertenzije, uzrok mogu biti i akutni koronarni sindrom te srčane aritmije (11). Karakteristični su simptomi poput dispneje, tahipneje i tahikardije uz prisutne hropce (3, 11). U kardiogenom šoku prisutni su znakovi i simptomi organske hipoperfuzije i disfunkcije organa poput oligurije, hladnih okrajina i konfuzije (3). Ova skupina bolesnika ima lošu prognozu i visoku stopu unutarbolničke smrtnosti (30). Uzroci, primjerice, mogu biti akutni prošireni MI, akutni miokarditis ili progresija uznapredovalog HF-a (11). Podjela kliničke prezentacije akutnog HF-a prema smjernicama ESC-a uključuje: 1) akutni dekompenzirani HF; 2) akutni plućni edem; 3) izolirani desnostrani HF i 4) kardiogeni šok (Tablica 2) (3).

Tablica 2. Klinička prezentacija akutnog srčanog zatajenja prema ESC-smjernicama (3).

	Akutni dekompenzirani HF	**Akutni plućni edem**	**Izolirani desnostrani HF**	**Kardiogeni šok**
Mehanizam	disfunkcija LV, retencija soli i vode	porast *afterloada* i/ili dijastolička disfunkcija LV valvularna bolest	disfunkcija RV i/ili prekapilarna plućna hipertenzija	teški poremećaj srčane funkcije
Uzrok simptoma	akumulacija tekućine, porast intraventrikulskog tlaka	redistribucija tekućine u pluća i akutna respiratorna insuficijencija	porast centralnog venskog tlaka, sistemska hipoperfuzija	sistemska hipoperfuzija
Početak simptoma	postupan (dani)	ubrzan (sati)	postupan ili ubrzan	postupan ili ubrzan
Hemodinamske abnormalnosti	porast LVEDP i PCWP održan ili nizak udarni volumen i SBP	porast LVEDP i PCWP održan udarni volumen normalan ili povišen SBP	porast RVEDP nizak udarni volumen nizak SBP	porast LVEDP i PCWP nizak udarni volumen nizak SBP
Klinička prezentacija	mokar i topao ILI suh i hladan	mokar i topao	suh i hladan ILI mokar i hladan	mokar i hladan

ESC – Europsko kardiološko društvo; HF – srčano zatajenje; LV – lijevi ventrikul; RV – desni ventrikul; LVEDP – end-dijastolički tlak u lijevom ventrikulu; RVEDP – end-dijastolički tlak u desnom ventrikulu; PCWP – plućni kapilarni zaglavljeni tlak; SBP – sistolički arterijski tlak.

1.1.5. Dijagnostika

Za postavljanje dijagnoze HF-a navedene kliničke simptome i znakove potrebno je upotpuniti objektivnim dokazima koji govore u prilog srčanoj disfunkciji. To su, primjerice, rizični faktori, nalaz elektrokardiograma, rendgenogram srca i pluća i serumska razina N-terminalnog pro-B natriuretskog peptida (engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (3). Razina NT-proBNP-a ponajprije ima negativnu prediktivnu vrijednost u dijagnostici HF-a, ali, potrebno je naglasiti kako, posebice u pretilih ljudi, razina NT-proBNP-a ne prati stvarno stanje srčane funkcije (31, 32). Također, serumska razina NT-proBNP-a može biti povišena i u drugim bolestima poput MI-a, pneumonije i terminalnog bubrežnog zatajenja (31). Ukoliko postoji značajna sumnja da bi se moglo raditi o HF-u, potrebno je uraditi ultrazvuk srca te utvrditi radi li se o sistoličkoj i/ili dijastoličkoj srčanoj disfunkciji (3).

Sistolička funkcija LV-a procjenjuje se pomoću nekoliko metoda. Početni dojam stječe se subjektivnom procjenom ehokardiografičara gledajući veličinu, oblik, regionalnu i globalnu funkciju LV-a (33). Osnovna metoda za procjenu LVEF je Simpsonova biplanarna metoda sumacije diskova (34). Pomoću nje, ocrtavanjem endokardijalne granice u apikalnom prikazu četiri i dvije šupljine, dobivaju se end-dijastolički i end-sistolički volumen LV-a te LVEF predstavlja frakciju udarnog volumena u ukupnom end-dijastoličkom volumenu (33-35). Mjerenje frakcije skraćivanja u dugoj parasternalnoj osi (metoda po Teichholzu) još je jedan način procjene sistoličke funkcije LV-a, ali, u slučaju regionalnih abnormalnosti (primjerice, u ishemijskoj kardiomiopatiji ili pri smetnjama provođenja), može dati pogrešne vrijednosti LVEF (33). Naprezanje (engl. *strain*) je naziv za deformaciju miokarda posljedičnu tlačnoj sili koja djeluje na njega (33, 35) i izražava se postotkom promjene duljine u odnosu na početnu (34). Mjera longitudinalne deformacije miokarda, GLS, još je jedan pokazatelj sistoličke funkcije LV-a (33). Usprkos određenim prednostima, manje je dokaza o njegovoj rutinskoj kliničkoj primjeni u usporedbi s LVEF (34). Osim toga, ova dva parametra nisu uvijek usklađena (36). Nadalje, zbog varijabilnosti među dobavljačima i softverima, serijsko praćenje GLS-a u bolesnika treba provoditi korištenjem opreme istog dobavljača i istog softvera (34). Posljedično navedenom, normalne vrijednosti prosječnog GLS-a se razlikuju u literaturi (34) i iznose od -18% do -22% (2).

RV je geometrijski kompleksan i postoji više načina mjerenja njegove sistoličke funkcije, a napretkom 3D tehnologije analiza RV funkcije znatno je olakšana (33). Neka od najvažnijih mjerenja su sistolički pomak trikuspidnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE), vršna sistolička brzina slobodnog bazalnog zida RV-a (s'), frakcijska promjena površine RV-a (engl.

fractional area change, FAC) i indeks miokardne performanse (engl. *myocardial performance index, Tei* indeks, MPI) (33, 34).

Dijastolička funkcija (DF) LV-a važan je parametar srčane funkcije, a dijastolička disfunkcija (engl. *left ventricular diastolic dysfunction*, LVDD) važan čimbenik sindroma srčanog zatajenja (37). Dijastola je razdoblje od zatvaranja aortnog zaliska do zatvaranja mitralnog zaliska i ima četiri faze: 1) izovolumna relaksacija; 2) faza ranog punjenja; 3) dijastaza; 4) atrijska sistola (33). Faktori koji izravno utječu na DF su proces aktivne miokardne relaksacije, gradijent tlaka između lijevog atrija (LA) i LV-a, popustljivost LV-a i atrijska sistola (33). U ultrazvučnom prikazu četiri šupljine marker pulsnog doplera potrebno je postaviti na vrhove listića mitralnog zaliska i snimiti trag (engl. *trace*) transmitralnog utoka koji se sastoji od E i A vala (33, 38). Brzina E vala predstavlja gradijent tlaka između LA i LV, dok A val označava atrijsku sistolu (38). Pri normalnom punjenju LV-a, omjer E/A iznosi 0,75-1,5 (33). Deceleracijsko vrijeme (engl. *decceleration time*, DT), koje se dobije ocrtavanjem silaznog nagiba E vala, dodatna je mjera DF i njegova normalna vrijednost iznosi 160-260 ms (33). E val i DT ovisni su o *preloadu* i *afterloadu* (33). Nadalje, mjerenjem pomoću tkivnog doplera i markera pulsnog doplera postavljenog na septalnu i lateralnu stranu prstena mitralnog zaliska u prikazu četiri šupljine dobivaju se septalni i lateralni e' i a' val (38). Tkivni dopler manje je ovisan o opterećenju. (33, 38). Omjer E/e' je mjera DF koja omogućuje procjenu tlaka u LA. E/e' < 8 sugerira da se radi o normalnom tlaku u LA, dok E/e' > 14 govori u prilog povišenom tlaku u LA (37). Veličina LA reflektira kronični kumulativni učinak povišenog tlaka u LV (37), a volumen LA indeksiran na površinu tijela (engl. *left atrium volume index*, LAVI) nalazi se, između ostalih parametara, u smjernicama Europskog udruženja za kardiovaskularno oslikavanje (engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*, EACVI) za stupnjevanje LVDD (37). Usprkos navedenom, treba napomenuti da postoje i drugi uzroci povećanja LA u kojima DF može biti očuvana, primjerice, u profesionalnih sportaša, u stanjima prolongirane bradikardije i u stanjima visokog srčanog minutnog volumena (37). Treba razlikovati i stanja u kojima je LA uvećan zbog drugih patoloških mehanizama, kao što su atrijska aritmija, bolest mitralnog zaliska i ostali uzroci atrijskog remodeliranja (37). Pomoću promjene u doplerskom *traceu* protoka u plućnim venama dodatno se može opisati DF (33, 38), no, navedene promjene također u određenim situacijama mogu biti nedovoljno osjetljive i specifične (37).

Prema EACVI smjernicama postoje tri stupnja LVDD (37, 39). Spomenuti parametri (brzina E i A vala, E/A, e', E/e', LAVI), uključujući i brzinu TR, omogućuju stupnjevanje DF (37, 39). Premda postoji velik broj parametara za procjenu, ponekad je stupanj LVDD neodređen (37, 39). Objavom najnovijih EACVI i smjernica Britanskog društva za ehokardiografiju (engl. *British Society of*

Echocardiography, BSE) date su egzaktnije preporuke stupnjevanja LVDD, ali uz velik broj uključenih parametara (37, 40). Osim navedenih, one uključuju i LA *reservoir* i *pump strain*, protok u plućnim venama, sistolički tlak u plućnoj arteriji, izovolumno vrijeme relaksacije, kao i ostale dodatne mjere (37, 40, 41). Budući da se radi o novim smjernicama, njihovu korisnost potrebno je potvrditi u svakodnevnoj kliničkoj praksi i budućim kliničkim istraživanjima.

1.1.6. Liječenje

Po učinjenom ultrazvuku srca, kojim se potvrđuje dijagnoza, HF svrstavamo u jednu od ranije spomenutih skupina s obzirom na LVEF (HFrEF, HFmrEF i HFpEF), na temelju kojih su izrađene preporuke za liječenje (3). Prema smjernicama ESC-a iz 2021. i 2023. godine, u farmakološkoj terapiji HFrEF-a okosnicu čini pet važnih skupina lijekova: 1) inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2); 2) inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) i inhibitori angiotenzinskih receptora i neprilizina (engl. *angiotensin receptor–neprilysin inhibitors*, ARNI); 3) antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid antagonists*, MRA); 4) beta-blokatori i 5) diuretici Henleove petlje (42-47). Slična terapija preporučena je i u bolesnika s HFmrEF-om, ali najvišu klasu preporuke imaju samo SGLT-2 inhibitori i diuretici, dok se primjena ostalih navedenih skupina može razmotriti (48). U bolesnika s HFpEF-om jedine preporučene skupine su SGLT-2 inhibitori i diuretici, kao i liječenje uzroka HF-a te kardioloških i nekardioloških komorbiditeta (49).

Lijekovi poput ACE inhibitora, ARNI-a, MRA i beta-blokatora moduliraju utjecaj renin-angiotenzin-aldosteronskog i simpatičkog živčanog sustava i predstavljaju temelj farmakoterapije u bolesnika s HF-om (3). Dokazano je da smanjuju smrtnost i broj hospitalizacija (3, 50). U bolesnika koji ne podnose ACE inhibitore/ARNI-e, svoju ulogu pronalaze blokatori angiotenzinskih receptora za koje pak nije dokazano da smanjuju smrtnost (51). SGLT-2 inhibitori početno su se razvili kao antidijabetični lijekovi, a potom su studije u bolesnika s HF-om pokazale njihovu učinkovitost u poboljšanju ishoda i smanjenju broja hospitalizacija bolesnika neovisno o tome imaju li oni šećernu bolest (47, 48).

Ukoliko se s prethodno navedenom terapijom ne postigne zadovoljavajući rezultat, dodatni lijekovi koji se mogu koristiti su ivabradin, digoksin, vericiguat, hidralazin i izosorbid-dinitrat (3). Ivabradin, koji blokira *funny* natrijske kanale, daje se bolesnicima koji su u sinusnom ritmu s frekvencijom pulsa ≥ 70 i LVEF ≤ 35% (52). Digoksin, koji inhibira natrij-kalij pumpu, može se dati bolesnicima u kojih beta-blokatori nisu ostvarili dovoljan učinak (53). Vericiguat potiče aktivnost solubilne gvanilat ciklaze koja povećava koncentraciju dušikovog oksida (54). Kombinacijom

hidralazina i izosorbid-dinitrata djeluje se na arterijsku i vensku vazodilataciju, ali, kao i vericiguat, ove lijekove moguće je primijeniti samo u selektiranih bolesnika (55).

Prema posljednjim preporukama ESC-a za liječenje HF-a (49) finerenon, nesteroidni MRA, indiciran je u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i šećernom bolesti tipa 2 koji uzimaju maksimalnu dozu ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora zbog smanjenja rizika od hospitalizacije zbog HF-a, kao i dokazanog kardiovaskularnog benefita (56, 57). U novijim kliničkim studijama dokazan je i njegov učinak na smanjenje ukupnog broja slučajeva pogoršanja HF-a i kardiovaskularne smrti u bolesnika s HFmrEF-om i HFpEF-om (58), kao i broja kardiovaskularnih događaja u bolesnika s HFimpEF-om (59). Dostupne su i nove smjernice za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i aterosklerotskom srčanom bolesti ili oštećenjem ciljnog organa (60), koje preporučuju uvođenje agonista receptora glukagonu sličnog peptida-1 (engl. *glucagone-like peptide-1 receptor agonist*, GLP-1 RA) i SGLT-2 inhibitora, bez obzira na postignutu kontrolu glikemije i ostale antidijabetične lijekove, zbog dokazanog kardiovaskularnog benefita (61), dok se u bolesnika s rizikom razvoja HF-a uvođenje GLP-1 RA treba razmotriti (60).

Potrebno je najprije uvesti optimalnu farmakoterapiju da bi se u bolesnika s HFrEF-om mogla razmotriti terapija srčanim uređajima (3). Budući da su iznenadne smrti uzrokovane aritmijama česte u ovih bolesnika, implantabilni srčani uređaji koji prekidaju malignu ventrikularnu aritmiju (engl. *implantable cardiac device*, ICD) (62), ili pomažu u resinkronizaciji srčane kontrakcije s funkcijom srčanog predvodnika i defibrilatora (engl. *cardiac resynchronisation therapy*, CRT), imaju važno mjesto u liječenju selektiranih bolesnika (63). CRT ima mogućnost ne samo smanjenja morbiditeta i mortaliteta, već i poboljšanja srčane funkcije i kvalitete života bolesnika (3). Za cjelokupno liječenje važno je utvrditi i etiologiju (3, 11). Prilikom određivanja etiologije HF-a korisne pretrage su stres ehokardiografija, magnetna rezonanca srca, nuklearne pretrage, koronarografija, kateterizacija desnog srca i endomiokardna biopsija (3).

Usprkos navedenom napretku, terapija HF-a ima svoja ograničenja. Potrebne su detaljnije preporuke za primjenu farmakološke terapije i terapije srčanim uređajima, osobito za pojedine indikacije (3). Nuspojave i kontraindikacije navedenih lijekova poput bubrežne disfunkcije značajan su ograničavajući faktor. Također, razvoj specifične terapije za pojedini fenotip HF-a omogućio bi prilagođeniji pristup i donio napredak u liječenju (3).

1.1.7. Razlika između muškaraca i žena

Između muškaraca i žena koji boluju od HF-a postoje važne i često zanemarene razlike (64-66). One su prisutne u svim aspektima HF-a, počevši od etiologije, patofiziologije, prevladavajućeg fenotipa, kliničke prezentacije, do načina liječenja, odgovora na terapiju i ishoda (64-66). Prevalencija HF-a u dobnoj skupini ispod 80 godina veća je u muškaraca, dok se u bolesnika s 80 ili više godina ona izjednačava sa ženama (67). Prema Švedskom registru, žene čine 55% bolesnika s HFpEF-om, 39% bolesnika s HFmrEF-om, te 29% bolesnika s HFrEF-om (68). Šećerna bolest, pretilost i arterijska hipertenzija spadaju u najvažnije rizične faktore HF-a u žena (69, 70). U odgovoru na noksu, u njih je zabilježeno snažnije koncentrično remodeliranje, kao i slabija dijastolička rezerva (69). Mikrovaskularna inflamacija i endotelna disfunkcija koji dovode do intersticijske fibroze i porasta oksidativnog stresa važan su patofiziološki mehanizam nastanka HF-a u žena (71). Također, u slučaju pretilosti javlja se i hiperprodukcija aldosterona i neprilizina od strane adipocita, što dovodi do zadržavanja natrija i vode i porasta tlakova punjenja (70).

Muški i ženski spolni hormoni imaju značajan utjecaj na kardiovaskularni sustav, što doprinosi spomenutim razlikama u obilježjima HF-a (70, 72). Natriuretski peptidi viši su u zdravih žena, nego u zdravih muškaraca iste dobi, što je najvjerojatnije povezano sa spolnim hormonima (73). Estrogen, ključni ženski spolni hormon, ima snažnu kardioprotektivnu ulogu potičući vaskularnu produkciju dušikovog oksida (74), vazodilataciju i smanjenje upale (75). Uz to, estrogen snižava aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (75). Prestanak stvaranja estrogena u razdoblju nakon menopauze dovodi do povećane učestalosti kardiovaskularnih bolesti u žena, uključujući i HF (73). Terapija estrogenom, ako je započeta u ranom postmenopauzalnom razdoblju, može imati pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav (76).

Testosteron, osim što potiče stvaranje spolnih obilježja muškaraca, je anabolički hormon u muškaraca i žena koji povećava izgradnju bjelančevina i bazalni metabolizam (77). Oko 97% testosterona vezano je za proteine plazme, prvenstveno na albumine i globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG) (77). Regulacijom ionskih kanala testosteron potiče vazodilataciju sistemskih i plućnih krvnih žila, što utječe na smanjenje razvoja koronarne bolesti i HF-a (78). Osim toga, testosteron povećava senzitivnost barorefleksa, eritropoezu, kao i funkcionalnu sposobnost, što poboljšava kvalitetu života bolesnika s HF-om (78). Neki od direktnih učinaka testosterona na kardiomiocite su onaj na sintezu proteina, hipertrofiju, regulaciju adrenoreceptora, aritmogenezu te na srčano remodeliranje (78, 79). U starijoj životnoj dobi koncentracija testosterona u muškaraca i žena opada (77).

Periferni učinci testosterona mogu objasniti većinu njegovih povoljnih učinaka na patofiziologiju HF-a, ali njegovi centralni učinci nisu dovoljno istraženi (78). Poznati učinci testosterona na srčanu funkciju i morfologiju se prvenstveno odnose na nuspojave prekomjernog korištenja egzogenog testosterona koje uključuju hipertrofiju LV-a sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom (79, 80). U bolesnika s HF-om i smanjenom LVEF dodatak testosterona značajno je poboljšao sposobnost fizičke aktivnosti i muškaraca i žena, no bez dokazanog utjecaja na LVEF (80). Osim toga, u muških bolesnika s HF-om, niti ukupne, niti slobodne razine testosterona ne koreliraju s LVEF (79). Prema dosadašnjim istraživanjima, pretpostavlja se da je pozitivan učinak testosterona moguć samo na relativno zdravom srcu koje nije zahvaćeno patološkim remodeliranjem (81). Ukupni testosteron predložen je kao neovisni prediktor serumske razine NT-proBNP-a, LVDD i NYHA klase u muških bolesnika (82-84).

U istraživanjima o HF-u žene su često nedovoljno zastupljene (85-87). Primjerice, u istraživanjima o akutnom HF-u njihov postotni udio iznosi samo 20-40%, što dovodi u pitanje generalizaciju dobivenih rezultata (88). Farmakokinetika i farmakodinamika lijekova razlikuju se u muškaraca i žena zbog više razloga, uključujući kompoziciju tijela, vezanje za proteine plazme, metabolizirajuće enzime, ekskrecijsku aktivnost i hormonske razlike (64). Spolni hormoni značajno utječu na količinu i aktivnost serumskih vezujućih globulina (64, 89). Posljedično navedenom, moguća je povećana serumska koncentracija pojedinih lijekova u žena, što može dovesti do izraženijih nuspojava i slabije adherencije (64). Istraživanja su pokazala da su beta-blokatori, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora i MRA dosljedno učinkoviti i sigurni za žene, jednako kao za muškarce (64, 90). Što se tiče terapije HF-a, SGLT-2 inhibitori dokazano su učinkoviti kroz cijeli spektar LVEF u muškaraca i žena (47). ARNI-i su pak pokazali jednaku učinkovitost u bolesnika i bolesnica s HFrEF-om (91), dok su u HFpEF-u pokazali učinkovitost samo u žena (92).

1.2. Hormoni štitnjače

1.2.1. Sinteza i sekrecija

Sinteza hormona štitnjače (engl. *thyroid hormones*, TH) – tiroksina (T_4) i trijodtironina (T_3), odvija se u folikulima štitne žlijezde (93). Folikuli štitne žlijezde sastoje se od folikularnih stanica koje okružuju koloid, proteinsku tekućinu koja sadrži velike količine tireoglobulina (Tg), proteinskog prekursora TH (94). Nakon što se jodnom crpkom (natrij-jod simporterom) jod iz cirkulacije unese u folikule, tirozin u molekulama Tg-a se na apikalnoj membrani folikularnih stanica jodinira i potom međusobno povezuje uz pomoć tireoidne peroksidaze (TPO) (77, 93). Nakon vezivanja tireotropnog hormona (engl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) na TSH-receptore bazolateralne membrane folikularnih stanica, Tg i jodinirani tirozini se reapsorbiraju iz koloida natrag u folikularne stanice

gdje se odvija proteoliza i sekrecija T_3 i T_4 u krvotok (94). Proizvodnja TH regulirana je preko osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača mehanizmom negativne povratne sprege (77, 95). Hipotalamus luči tireotropin-oslobađajući hormon (engl. *thyrotropin-releasing hormone,* TRH) koji potiče prednji režanj hipofize na lučenje TSH (77, 95). TSH je osnovni modulator rasta i funkcije štitne žlijezde, a svoj utjecaj vrši preko transmembranskog G-proteina (93). TH negativno povratno reguliraju TRH i TSH (93). Na štitnu žlijezdu utječu i brojni faktori rasta poput faktora rasta nalik inzulinu 1, epidermalnog faktora rasta, transformirajućeg faktora rasta β, endotelina te različitih citokina (93, 95). Na rad štitnjače utječe i koncentracija joda u plazmi (93).

1.2.2. Metabolizam i funkcija

Iz štitne žlijezde izlučuje se oko 20 puta više T_4 u odnosu na T_3 (94). Nakon što se oslobode, TH se vežu za proteine plazme kao što su tiroksin-vezujući globulin (engl. *thyroxine-binding globuline,* TBG), njih 80%, te transtiretin i albumin (93). Preko 99% T_3 i T_4 vezano je za proteine plazme (93). Bolesti, lijekovi i genetski faktori mogu utjecati na ovaj postotak (93). U slučajevima povišene razine TBG kao, primjerice, kod povišene razine estrogena, razina ukupnih TH (TT_3 i TT_4) u serumu raste, a u slučajevima snižene razine TBG, kao, primjerice, pod utjecajem androgena ili kao posljedica nefrotskog sindroma, razina ukupnih TH u serumu se snižava (93, 94). U akutnoj bolesti i pri uzimanju lijekova poput nesteroidnih antireumatika, salicilata, fenitoina i karbamazepina također može doći do poremećaja vezivanja TH na proteine plazme (93, 96). T_3 ima slabiji afinitet vezanja za proteine plazme te je udio njegove slobodne frakcije (fT_3) veći nego udio slobodne frakcije T_4 (fT_4) (93). Usprkos tome, koncentracija fT_3 u serumu je manja od koncentracije fT_4 zbog kraćeg poluvijeka i efektivnijeg uklanjanja iz cirkulacije (94). Slobodni oblici hormona smatraju se biološki dostupni tkivima, a regulacija tireoidne osi usmjerena je na održavanje normalne koncentracije slobodnih frakcija TH (94, 97). Kao što je spomenuto, određeni lijekovi, kao i cirkulirajući faktori povezani s akutnom bolesti, mogu uzrokovati odvajanje TH od cirkulirajućih vezujućih proteina, ali, zbog prilagodbe u osi štitne žlijezde, TSH se recipročno s povećanom koncentracijom slobodnih TH smanji, te se sačuva eutiroidno stanje (94).

Dejodinaze 1 i 2, koje se nalaze u štitnjači i organima izvan nje poput jetre, bubrega, mozga i hipofize potiču konverziju T_4 u T_3 (98). One su negativno povratno regulirane od strane TH. Dejodinaza 3 ima ulogu inaktivacije T_3 i T_4 (95, 98). Konverzija T_4 u T_3 narušena je u stanjima poput dugotrajnog gladovanja, sistemske bolesti, traume, uzimanja oralnih kontrastnih sredstava i pojedinih lijekova poput propranolola, propiltiouracila, glukokortikoida i amiodarona (99-101).

Cirkulirajući TH u stanice ulaze pasivnom difuzijom i pomoću monokarboksilat 8 i 10 transportera te obitelji transportnog polipeptida organskih aniona 1C1 (95, 102). Kada uđu u stanicu, TH djeluju preko nuklearnih receptora α i β te pomoću njih potiču transkripciju gena (95, 103). Nuklearni receptori izraženi su u većini tkiva, ali razina njihove ekspresije varira ovisno o vrsti organa (95). T_3 ima 10-15 puta veći afinitet za vezivanje na nuklearne receptore, što bi moglo objasniti njegovu veću potentnost u odnosu na T_4 (103). TH imaju i negenomske učinke - stimuliraju mitohondrijski enzimatski odgovor i imaju direktan učinak na krvne žile i srce preko integrinskih receptora (95). Stupanj konverzije u T_3, dostupnost fT_3 u plazmi i veći afinitet vezivanja T_3 na receptore određuju konačan učinak TH na pojedino tkivo (94).

1.2.3. Laboratorijska dijagnostika

Današnji radioimunoeseji imaju mogućnost preciznog mjerenja ukupnih i slobodnih frakcija T_3 i T_4 (93). Čak i blage promjene u serumskoj razini T_4 dovode do promjene serumske razine TSH (93, 95). Stoga je serumska razina TSH pouzdan marker poremećaja hormona štitnjače u većini slučajeva (93, 95). Ukoliko je zabilježen poremećaj TSH, potrebno je izmjeriti fT_4 (93). U manjeg broja bolesnika (2-5%) prisutna je takozvana T_3-toksikoza u kojoj su izolirano povišene samo razine fT_3 te je, ukoliko je fT_4 uredan, a postoji osnovana sumnja na tireotoksikozu, potrebno izraditi i fT_3 (94). Pretpostavlja se da faktori kao što su dob, spol, indeks tjelesne mase, rasa, pušenje, unos joda, vrijeme uzimanja uzorka, kao i popratna medicinska stanja i lijekovi, mogu utjecati na serumske razine TSH (95, 104). Serumska razina TSH suprimirana je i do nekoliko mjeseci nakon izlječenja hipertireoze, u prvom trimestru trudnoće te pri korištenju lijekova poput glukokortikoida i dopamina (93, 96), a varira i u bolestima hipofize i TH-rezistenciji (94). Laboratorijska dijagnostika korisna je i u određivanju uzroka poremećaja štitnjače (93).

1.3. Utjecaj hormona štitnjače na kardiovaskularni sustav

1.3.1. Netireoidna bolest štitnjače

Različite akutne i kronične bolesti, uključujući i HF, mogu dovesti do promjena u razini TH (105). Netireoidna bolest štitnjače ili eutiroidni sindrom (engl. *non-thyroidal illness syndrome,* NTIS) predstavlja poremećaj serumskih vrijednosti TH koji je karakteriziran sniženim vrijednostima T_3, u prolongiranoj bolesti i T_4, koje nisu praćene odgovarajućim porastom TSH (105). Stupanj hormonske supresije ovisi o težini bolesti (105, 106). U početnoj fazi poremećaja glavni uzrok navedenim promjenama su promjene u metabolizmu TH, odnosno njihovoj smanjenoj aktivaciji i povećanoj deaktivaciji (105). U njih spada i smanjena periferna konverzija T_4 u T_3 (95, 105). To je jedan od razloga zbog kojih u akutnoj fazi kritične bolesti istodobno s padom serumske razine T_3 može doći

do prolaznog porasta serumske razine T_4 (105, 107). Organska, odnosno tkivna dostupnost TH može biti različita od one sistemske i ovisi o vlastitim regulacijskim mehanizmima pojedinog tkiva i organa (105). Na dostupnost TH može utjecati količina TH membranskih transportera, dejodinaza i TH receptora (95, 105), kao i koncentracija TBG i albumina (94). U NTIS-u, čimbenici kao što su sistemska upala, porast glukokortikoida u serumu i energetski status mogu promijeniti ekspresiju gore spomenutih regulatora, što rezultira smanjenjem T_3 u serumu i tkivu (99-101). Eksperimentalne studije pokazale su da upalni citokini (interleukini 6, 1 i 1β i čimbenik tumorske nekroze α) smanjuju različite komponente sinteze i metabolizma TH, dok su visoke razine glukokortikoida odgovorne za suzbijanje odgovora hipofize na TRH u muškaraca (100, 105). Tijekom gladovanja, odnosno niskog energetskog statusa, prisutan je pad serumskog leptina, što uzrokuje smanjenje ekspresije TRH u hipotalamusu (101). Različite komponente regulacije razine TH mijenjaju se ovisno o vrsti tkiva, trajanju, težini i vrsti bolesti (95, 105).

Poremećaj osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača javlja se kada je bolest dugotrajna, što može rezultirati smanjenjem serumskih razina T_4 i TSH (107). Navedene promjene mogu se objasniti smanjenom ekspresijom hipotalamičkog TRH koja je uočena u postmortalnim biopsijama uzetim od dugotrajno kritično bolesnih ispitanika, gdje je niska TRH mRNA korelirala s vrijednostima TSH i T_3 u plazmi (108). Normalizacija vrijednosti TSH jedan je od prvih znakova oporavka, nakon čega postupno dolazi i do normalizacije vrijednosti T_3 i T_4 (106). Ova promjena podupire činjenicu da u oporavku dolazi do preokreta smanjene TRH stimulacije, a potom i do oporavka serumskih razina ostalih TH (106). Opisano je da se u perifernim tkivima događa lokalna regulacija koncentracije TH kao odgovor na smanjenje TRH i TSH te dolazi do aktivacije kompenzatornih mehanizama kako bi se povećala dostupnost T_3 (94). Promjene u tiroidnoj osi dio su većeg neuroendokrinog odgovora na bolest koji obuhvaća sve važne endokrine osi i stvara ravnotežu između anabolizma i katabolizma (94).

Promjena u serumskoj razini TSH uočena je i u fiziološkom procesu starenja (109) te su u starijih bolesnika češće zabilježeni subklinički hipotireoidizam i subklinički hipertireoidizam (110). U starijih bolesnika sa subkliničkim hipotireoidizmom nije zabilježen povećan morbiditet ili mortalitet kada su vrijednosti TSH niže od 7 mIU/L (110). Prema preporukama Europskog društva za štitnjaču (engl. *European Thyroid Association*, ETA), bolesnike starije od 70 godina uputno je liječiti samo ukoliko su vrijednosti TSH ≥ 10 mIU/L (111). Subklinički hipertireoidizam u starijih ljudi povezan je s povećanim rizikom nastanka FA, koronarne bolesti (112), demencije (113) i frakture kuka (114). Njegovo liječenje od strane ETA-e preporučeno je ovisno o uzroku, komorbiditetima i starosti bolesnika (115).

Serumska razina C-reaktivnog proteina (CRP) povezana je s povećanim kardiovaskularnim rizikom (116). Povišene razine CRP-a prisutne su u bolesnika s hipotireoidizmom (117, 118), kao i u bolesnika s NTIS-om i dilatacijskom kardiomiopatijom (119). Dokazano je da se liječenjem hipotireoidizma one smanjuju te da bi probir serumskih razina CRP-a u svih bolesnika s hipotireoidizmom mogao uputiti na one s povišenim rizikom koje bi trebalo ranije liječiti (117, 118). U studiji koja je koristila dvosmjernu Mendelovu randomizaciju ispitan je uzročno-posljedični odnos između TSH, fT_4 i CRP-a (104). Dokazano je da su TSH i fT_4 povišeni kao posljedica višeg genetski predviđenog CRP-a (104).

Prepoznavanje NTIS-a važno je kako bi se izbjeglo pogrešno dijagnosticiranje poremećaja štitnjače (105). Također, njegova klinička važnost je i u tome što je jasan prediktor morbiditeta i mortaliteta u brojnim bolestima (95, 120) pa tako i u MI-u i HF-u (121, 122). Promjene koje se javljaju u akutnoj fazi NTIS-a smatraju se potencijalno korisnima u smislu štednje energije u kritičnoj fazi bolesti, dok se one u kroničnoj fazi smatraju štetnima zbog nastanka organske disfunkcije i propadanja (105). Dakle, još uvijek nije poznato trebaju li se i na koji način ovi bolesnici liječiti (95). Bez obzira na važan napredak, postoje brojne praznine u trenutnom znanju o patofiziologiji i liječenju NTIS-a (105).

1.3.2. Hormoni štitnjače i srčana funkcija

TH su važni modulatori srčane funkcije putem kardijalnih i ekstrakardijalnih mehanizama (95, 97, 123). Utječu na srčani ritam, kontrakciju miokarda, arterijski tlak te djeluju na čimbenike kardiovaskularnog rizika kao što su hiperlipidemija, arterijska hipertenzija i trombogeneza (95). I višak i manjak TH mogu uzrokovati kardiovaskularni poremećaj, uključujući atrijske i ventrikularne aritmije, aterosklerotsku bolest srca i HF (95, 124). TH transkripcijski reguliraju mnoge srčane proteine (97). Genska transkripcija kontraktilnog srčanog aparata regulirana je od strane T_3 hormona – brzi miozinski lanci α regulirani su pozitivno, a spori miozinski lanci β negativno (95, 125). Ventrikuli primarno eksprimiraju β-miozin, a u bolestima štitnjače javljaju se promjene u ekspresiji njegovih izoformi (97). Promjene u ekspresiji izoformi teških lanaca miozina javljaju se i u atrijima u sklopu raznih bolesti, uključujući kongestivni HF i teški hipotireoidizam (97). Kalcijska pumpa sarkoplazmatskog retikuluma kardiomiocita, koja ima ključnu ulogu u prometu kalcijevih iona, pozitivno je transkripcijski regulirana od strane T_3, dok je njezin inhibitor fosfolamban negativno transkripcijski reguliran (95, 97, 125). Cirkulacija kalcijevih iona važan je faktor srčane relaksacije te se pokazalo kako je poremećaj DF prisutan u bolesnika s hipotireoidizmom (97, 124). Drugi važni srčani geni koje reguliraju TH uključuju gene koji kodiraju tireoidne receptore, β-adrenergičke receptore, kalijeve kanale regulirane naponom i ionski izmjenjivač natrija i kalcija (95). Geni srčanih

miocita koji reagiraju na TH pod izravnim su utjecajem isključivo serumskog T_3 (95). Stoga, optimalna ekspresija gena miocita ostaje ovisna o razinama T_3 u serumu, a ako one padnu, unatoč činjenici da razine TSH i T_4 mogu biti normalne, srce će imati hipotiroidni fenotip (95).

Negenomski učinci TH na srce i vaskulaturu većinom su locirani na plazmatskoj membrani i reguliraju promet iona (95, 123). Ionski kanali koji su transkripcijski regulirani pomoću TH, također su post-translacijski regulirani negenomskim mehanizmima (123). Nekoliko studija je pokazalo da TH reguliraju endotelnu proizvodnju dušikovog oksida i vaskularni tonus te da bolesnici s hipotireozom imaju oslabljenu funkciju endotela (126-128). Ove promjene pokazale su se kao reverzibilne uz nadomjesnu terapiju TH (129). Pomoću navedenih mehanizama TH tako imaju pozitivan kronotropan, inotropan i luizitropan učinak na funkciju srca (95, 123).

TH povećavaju potrošnju kisika i termogenezu u tkivima (95, 97). Smanjenjem perifernog vaskularnog otpora i povećanjem koncentracije dušikovog oksida smanjuje se *afterload*, a povećanjem volumena krvi i poboljšanjem sistoličko-dijastoličke funkcije srca povećava se *preload* (97). Dolazi do porasta sistoličkog i pada dijastoličkog tlaka (95, 97). Zajedno s povećanjem srčane frekvencije navedene promjene dovode do čak dvostrukog do trostrukog porasta srčanog minutnog volumena (97). Porastom *preloada, afterloada* i srčane frekvencije raste i utrošak kisika u miokardu, ali je iskorištenost uložene energije optimizirana (97).

TH imaju ulogu u kardioprotekciji aktivacijom citoprotektivnih mehanizama, stimulacijom rasta stanica, neoangiogeneze i metaboličke prilagodbe (130). Krajnji rezultat je smanjenje oštećenja miokarda i pozitivno remodeliranje LV-a, što rezultira odgodom ili čak odsutnošću razvoja ireverzibilnog srčanog oštećenja (95). T_3 smanjuje srčanu fibrozu suprimiranjem ekspresije gena kolagena i indukcijom ekspresije metaloproteinaze (131).

Temeljem gore opisanih i do sada poznatih patofizioloških mehanizama, čini se da je T_3 najznačajniji TH u održavanju normalne funkcije miokarda.

1.3.3. Hormoni štitnjače u srčanom zatajenju

U dostupnom sustavnom pregledu s meta-analizom prevalencija NTIS-a u kardiovaskularnih bolesnika iznosila je oko 20% (132). Najveća je bila u bolesnika s HF-om, 24.5%, dok je u bolesnika s akutnim MI-om iznosila 18.9% (132). Prisutnost NTIS-a u kardiovaskularnih bolesnika povezana je s većim kardiovaskularnim i ukupnim mortalitetom (119, 132-134).

U prethodnim istraživanjima ispitivana je povezanost različitih TH s parametrima srčane funkcije. TT_3 je pokazao neovisnu negativnu povezanost s LVDD, parametrima DF (E/e', E/A) i

razinom BNP-a, a pozitivnu s DT preko mitralnog zaliska (135, 136). Povezanost TT_3 i LVDD bila je prisutna i u eutiroidnih muškaraca (136). fT_3 je također bio negativno povezan s logBNP-om u bolesnika s akutnim MI-em i bolesnika s HF-om (122, 137). U bolesnika s HFpEF-om, fT_4 i TSH pokazali su pozitivnu povezanost s logBNP-om (135), dok značajna povezanost TSH s ehokardiografskim parametrima nije utvrđena (135). Sustavni pregled s meta-analizom pokazao je kako fT_4 i omjer TT_3/fT_3 imaju usporediv stupanj korelacije s kliničkim parametrima, dok TSH pokazuje najslabiju povezanost (138).

Prema navedenim rezultatima, serumske razine T_3 povezane su s boljom srčanom funkcijom, čak i unutar referentnog raspona, dok su povezanosti parametara HF-a s T_4 i TSH bile rjeđe prisutne i nedovoljno prilagođene ključnim kliničkim varijablama. Osim toga, nedostaju studije koje bi usporedile sve TH i identificirale njihov najvažniji prediktivni učinak.

Zbog smanjene konverzije T_4 u T_3 u okviru NTIS-a, omjer T_3/T_4 može predstavljati osjetljiv biomarker za prognozu i praćenje bolesti (139). Interakcija između T_3 i T_4 važna je i u kontekstu nadomjesne terapije u hipotireozi (140, 141). Iako je standardna terapija levotiroksin, sintetski oblik T_4 (111), u određenim slučajevima ona može biti nedostatna (142, 143). Istraživanja su pokazala da, bez obzira na dovoljnu koncentraciju T_4 u serumu i oporavak serumske razine TSH, tkivne i serumske razine T_3 nisu uvijek oporavljene (140, 142, 143). U takvih bolesnika nisu zabilježeni oporavak lipidnog profila, upalnih i koagulacijskih pokazatelja, kao ni metabolizma glukoze (140, 144). Ovo dodatno upućuje na važnost T_3 za pravilno funkcioniranje cijelog organizma.

U dostupnim studijama o učinku nadomjesne terapije na srčanu funkciju u bolesnika s NTIS-om spominju se i T_3 i T_4 forme terapije (145, 146). Meta-analiza 10 randomiziranih kliničkih studija u bolesnika s HF-om pokazala je statistički značajno poboljšanje LVEF i srčanog minutnog volumena te smanjenje end-dijastoličkog dijametra LV-a nakon korištenja TH nadomjesne terapije (147). Eksperimentalni podaci o intravenskoj terapiji T_3, premda na maloj skupini ispitanika, pokazali su da su razine fT_3 povišene infuzijom povezane s poboljšanjem udarnog volumena i end-dijastoličkog volumena LV-a, nižim razinama NT-proBNP-a i znakovima deaktivacije neuroendokrinih mehanizama (148). Do sada najveće placebo-kontrolirano kliničko ispitivanje na 50 bolesnika (78% muškaraca) s kroničnim HF-om pokazalo je statistički značajan utjecaj oralne primjene T_3 na poboljšanje LVEF, smanjenje serumske razine NT-proBNP-a i CRP-a te poboljšanje šestominutnog testa hoda (149). Primjena oralnog T_3 u trajanju od šest mjeseci u bolesnika s akutnim MI i eutiroidnim sindromom pokazala se sigurnom, uz poboljšanje srčanog minutnog volumena i regionalne kontraktilnosti, ali bez utjecaja na LVEF i veličinu ožiljka (150). Nekoliko je pak recentnih studija koje nisu pronašle značajno poboljšanje srčanih parametara nakon korištenja LT_4 u

subkliničkom hipotireoidizmu u bolesnika s akutnim MI (151) i onih starijih od 65 godina (152). Trenutno ne postoje preporuke za vrstu i dozu supstitucijske terapije TH, kao ni za praćenje učinka terapije u bolesnika s NTIS-om (95). S obzirom na spomenute rezultate, terapija s T_3 i T_4 sintetskim oblicima mogla bi u budućnosti pronaći svoju ulogu u kliničkoj praksi.

HF je multifaktorijalan sindrom u čiji su razvoj uključene i promjene u serumskim razinama hormona. Njegov javnozdravstveni značaj je neupitan, a terapijski pristupi su se posljednjih godina znatno unaprijedili. Unatoč tome, i dalje zahvaća velik broj bolesnika od kojih mnogi imaju nepovoljnu prognozu. Promjene u razinama TH povezane su s morbiditetom i mortalitetom bolesnika s HF-om, no još uvijek nije poznato koji je TH najpouzdaniji biomarker HF-a neovisan o drugim kliničkim parametrima. Također, ostaje nejasno ima li razvoj NTIS-a povoljan ili nepovoljan učinak. Podaci o nadomjesnoj terapiji TH u bolesnika s HF-om i NTIS-om su nedostatni. Stoga je potrebno detaljnije ispitati povezanost TH s parametrima srčane funkcije, neovisno o važnim kliničkim varijablama, kako bi se omogućilo planiranje randomiziranih kliničkih ispitivanja i razjašnjenje njihovog potencijalnog učinka na srce.

Budući da se patofiziologija HF-a razlikuje između muškaraca i žena, prvo smo ispitali povezanost TH s ehokardiografskim, laboratorijskim i kliničkim parametrima HF-a, neovisno o testosteronu i drugim relevantnim kliničkim varijablama, u muškaraca s akutnim HF-om. Nakon što je TT_3 identificiran kao najznačajniji prediktor parametara HF-a, analizirali smo povezanost TT_3 i drugih TH s detaljnijim ehokardiografskim parametrima, uz strože kriterije uključenja i isključenja, u oba spola s akutnim HF-om, te usporedili sličnosti i razlike dobivenih rezultata.

2. CILJ RADA I HIPOTEZE

Kvalifikacijski rad:

Glavni cilj istraživanja bio je ispitati povezanost TH (TT_3, fT_3, TT_4, fT_4, TSH) s ehokardiografskim parametrima srčane funkcije (LVEF i stupanj LVDD).

Sekundarni ciljevi istraživanja bili su ispitati povezanost TH (TT_3, fT_3, TT_4, fT_4, TSH) s laboratorijskim i kliničkim parametrima HF-a (NT-proBNP, NYHA razred i trajanje HF-a).

Dodatno istraživanje:

Glavni cilj istraživanja bio je ispitati postojanje razlike u povezanosti TH (TT_3, fT_3, TT_4, fT_4, TSH) s ehokardiografskim parametrima srčane funkcije (LVEF, stupanj LVDD, DT, E, prosječni E/e') između muškaraca i žena.

Sekundarni ciljevi istraživanja bili su ispitati postojanje razlike u povezanosti TH (TT_3, fT_3, TT_4, fT_4, TSH) s laboratorijskim i kliničkim parametrima HF-a (NT-proBNP, NYHA razred i trajanje HF-a) između muškaraca i žena.

Kvalifikacijski rad:

1. Serumske razine TH koreliraju s LVEF i stupnjem LVDD u muškaraca koji boluju od akutnog HF-a, neovisno o drugim ispitivanim kliničkim parametrima, uključujući i testosteron.

2. Serumske razine TH koreliraju s razinama NT proBNP-a u muškaraca koji boluju od akutnog HF-a, neovisno o drugim ispitivanim kliničkim parametrima, uključujući i testosteron.

3. Serumske razine TH koreliraju sa stupnjem NYHA klasifikacije i trajanjem HF-a u muškaraca koji boluju od akutnog HF-a, neovisno o drugim ispitivanim kliničkim parametrima, uključujući i testosteron.

Dodatno istraživanje:

1. Nema razlike u povezanosti TH s ehokardiografskim parametrima (LVEF, stupanj LVDD, DT, E, prosječni E/e') između muškaraca i žena koji boluju od akutnog HF-a.

2. Nema razlike u povezanosti TH s razinom NT-proBNP-a između muškaraca i žena koji boluju od akutnog HF-a.

3. Nema razlike u povezanosti TH sa stupnjem NYHA klasifikacije i trajanjem HF-a između muškaraca i žena koji boluju od akutnog HF-a.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Kvalifikacijski rad

Ovo je opservacijska presječna studija provedena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u razdoblju od veljače 2016. do listopada 2019. godine. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split (Ur.br.: 2181-147-01/06/M.B.-16-2), a provedeno je prema etičkim principima Helsinške deklaracije iz 2013. godine. Prije uključivanja u istraživanje, svim ispitanicima su pružene detaljne informacije o ciljevima i postupcima istraživanja, a sudjelovanje su potvrdili potpisivanjem informiranog pristanka.

3.1.1. Ispitanici

U studiju je pomoću metode prikladnog uzorkovanja uključeno 215 muških bolesnika hospitaliziranih uslijed akutnog HF-a (novonastalog ili akutizacije kroničnog), dok su podaci o osnovnim karakteristikama, kardiovaskularnim rizičnim faktorima, kardiovaskularnoj kroničnoj terapiji, laboratorijskim karakteristikama i ehokardiografskim parametrima prikupljeni prospektivno tijekom hospitalizacije. Podaci su arhivirani i zaštićeni jedinstvenim brojem sudionika.

Kriteriji uključenja bili su sljedeći:

1) klinička prezentacija HF-a;
2) LVEF ≤ 50% i/ili ustanovljena LVDD;
3) odstupanje serumskih vrijednosti TSH do 50% izvan referentnog raspona – dozvoljeno u dobnoj skupini iznad 65 godina kako bi se, prema preporukama ETA-e (111), uvažile promjene serumske razine TSH u sklopu fiziološkog procesa starenja (109) i kao posljedica akutne bolesti u sklopu eutiroidnog sindroma (105, 106);
4) nepromijenjena medikamentozna terapija u posljednja tri mjeseca.

Kriteriji isključenja bili su:
1) akutna ili kronična sistemska bolest koja bi mogla utjecati na metabolizam hormona (npr., primarna endokrinološka bolest, autoimuna ili maligna bolest, infekcija, terminalna faza bubrežnog zatajenja, primarna jetrena bolest, jetrena ciroza), uključujući i bolesnike s BMI-em manjim od 18.5 kg/m^2 zbog potencijalne oslabljenosti organizma;
2) hormonska terapija ili druga terapija koja bi mogla utjecati na razine TH (npr., antitireoidni lijekovi, sintetički TH, peroralni ili intravenski kortikosteroidi, dopamin, dobutamin);
3) kardiokirurška operacija, akutni koronarni sindrom ili koronarna revaskularizacija unatrag šest mjeseci prije studije;

4) vrijednost CRP-a > 15 mg/L. Uzimajući u obzir sustavnu upalu niskog stupnja koja prati HF (153) te činjenicu da vrijednosti CRP-a manje od 10 mg/L obično ne ukazuju na akutnu infekciju, već mogu odražavati blagu, nespecifičnu upalu povezanu s kroničnim stanjima (154), utvrdili smo maksimum od 15 mg/L, tj. povećanje od 50%, kao graničnu vrijednost za uključivanje.

Bolesnici su u kroničnoj terapiji uzimali sljedeće lijekove: diuretike Henleove petlje, klortalidon, spironolakton, beta-blokatore, kalcijske blokatore, ACE inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora, acetilsalicilnu kiselinu, klopidogrel, metildigoksin, statine, trimetazidinklorid, nitrate i amiodaron.

Prema LVEF, grupirali smo bolesnike u dvije kategorije, normalna, s LVEF > 50%, i reducirana, s LVEF ≤ 50%. Svi bolesnici imali su određeni stupanj LVDD. Bolesnici nisu bili dijeljeni s obzirom na dob i nije bilo ograničenja vezanih uz dob.

3.1.2. Postupci

Tijekom kliničkog pregleda na početku hospitalizacije, sudionicima su izmjereni visina i tjelesna masa, pri čemu su nosili bolničku odjeću bez obuće, a zatim je izračunat BMI u kg/m^2. Uzorci krvi za krvnu sliku i biokemijsku analizu uzeti su prilikom prijema bolesnika u bolničkoj hitnoj službi iz prednje kubitalne vene. Cirkulirajući TH i ukupni testosteron uzorkovani su unutar prva tri dana od početka hospitalizacije korištenjem komercijalno dostupnih radioimunotestova (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). *Inter-assay* koeficijent varijacije za sve hormone iznosio je između 8 i 13%. Svim su bolesnicima serumski uzorci hormona uzeti između 8 i 9 sati ujutro kako bi se uzela u obzir cirkadijana varijacija. Normalni referentni intervali bili su 1,34 do 2,73 nmol/L za TT_3, 3,8–6,0 pmol/L za fT_3, 78–157 nmol/L za TT_4, 7,90–14,40 pmol/L za fT_4 i 0,34–5,60 mIU/L za TSH. Preostale laboratorijske analize provedene su prema uobičajenim laboratorijskim postupcima. Sve uzorke krvi analizirao je iskusni biokemičar primjenjujući standardne operativne protokole u istom biokemijskom laboratoriju.

Transtorakalnu ehokardiografiju izveli su obučeni kardiolozi na uređaju Vivid 9E (GE Medical System, Milwaukee WI, SAD) i interpretirali prema smjernicama ESC-a za procjenu LVEF i LVDD (35, 38). LVEF je izračunata korištenjem Simpsonove metode (35). LVDD je procijenjena mjerenjem protoka na mitralnom zalisku (E i A val, omjer E/A, DT, vrijeme izovolumne relaksacije), septalne i lateralne tkivne brzine (é i á valovi, omjer E/é) te mjerenjem veličine LA i brzine TR (38). Normalna DF karakterizirana je sljedećim vrijednostima (38): E/A omjer 0,8-2, DT 160-200 ms, septalni e' ≥ 7 cm/s, lateralni e' ≥ 10 cm/s i prosječni omjer E/e' ≤ 8 (38). Vrijednosti izvan navedenih referentnih raspona stupnjevane su prema ESC preporukama (38). U prvi stupanj LVDD uvršteni su bolesnici sa sniženim omjerom E/A, DT > 200 ms i prosječnim omjerom E/e' ≤ 8 (lezija relaksacije). Bolesnici s

omjerom E/A 0,8-1,5, DT 160-200 ms te prosječnim E/e' 9-12 uvršteni su u drugi stupanj LVDD (pseudonormalizacija), a oni s omjerom E/A ≥ 2, DT < 160 ms i prosječnim E/e' ≥ 13 u treći stupanj LVDD (restriktivni oblik punjenja) kojeg smo podijelili u reverzibilni i ireverzibilni. Ova studija ne uključuje intervenciju.

3.1.3. Statistički postupci

Nezavisne varijable prikupljenih podataka su sljedeće: dob (izražena u godinama), BMI [kg/m^2], laboratorijski parametri (urea [mmol/L], kreatinin [µmol/L], procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) [mL/min/1.73 m^2], transaminaze [U/L], direktni i indirektni bilirubin [µmol/L], urati [µmol/L], natrij [mmol/L], kalij [mmol/L], klor [mmol/L], kalcij [mmol/L], magnezij [mmol/L], troponin [nmol/L], serumski proteini [g/L], hemoglobin [g/L], hematokrit [L/L]), razine hormona (TT_3 [nmol/L], fT_3 [pmol/L], TT_4 [nmol/L], fT_4 [pmol/L], TSH [mIU/L], ukupni testosteron [ng/dL]), postojanje kardiovaskularnih rizičnih faktora (arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušački status), preboljenog infarkta miokarda u anamnezi, konzumacija alkohola, osnovni ritam u elektrokardiografskom zapisu – sinus ritam ili atrijska fibrilacija, kardiovaskularni lijekovi u kroničnoj terapiji bolesnika. Zavisne varijable su LVEF (izražena u postotcima), stupanj LVDD, serumska razina NT-proBNP-a [pg/mL], NYHA razred i trajanje HF-a (izraženo u mjesecima kao razdoblje od prvog početka simptoma HF-a koji koreliraju s objektivnim laboratorijskim i ehokardiografskim nalazima te kliničkim znakovima HF-a).

Provedena je deskriptivna statistika s izračunavanjem apsolutnog broja i postotnog udjela gore navedenih kategorijskih varijabli, aritmetičke sredine i standardne devijacije normalno raspodijeljenih kontinuiranih varijabli (dob, BMI, eGFR, urati, natrij, kalij, klor, kalcij, magnezij, serumski proteini, hemoglobin, hematokrit, LVEF, stupanj LVDD, NYHA razred), te medijana i interkvartilnog raspona za neujednačeno raspodijeljene kontinuirane varijable (urea, kreatinin, transaminaze, direktni i indirektni bilirubin, troponin, ukupni testosteron, NT-proBNP, trajanje HF-a). Ujednačenost raspodjele testirana je Kolmogorov-Smirnov testom. U univarijatnoj analizi koristeći linearnu regresiju ispitana je korelacija LVEF, stupnja LVDD i razine NT-proBNP-a s TT_3. Koristeći Pearsonov i Spearmanov korelacijski koeficijent ispitana je povezanost ostalih TH i navedenih zavisnih varijabli te međusobna povezanost TH. Osim navedenog, u dodatnoj podanalizi prikazani su odnosi zavisnih varijabli s omjerima TH (TT_3/TT_4, fT_3/fT_4, fT_3/TT_3, fT_4/TT_4). U multivarijatnoj analizi prikazana je neovisna prediktivna povezanost TH, testosterona, dobi, BMI-a, eGFR, kardiovaskularnih rizičnih faktora, preboljenog infarkta miokarda, konzumacije alkohola i kardiovaskularnih lijekova u kroničnoj terapiji s navedenim zavisnim varijablama. Neovisne

prognostičke vrijednosti varijabli izražene su kroz parcijalni regresijski koeficijent β i odgovarajuću *p*-vrijednost. Statistička značajnost navedenih testova postavljena je na *p*-vrijednost 0,05. Podaci su analizirani pomoću *IBM SPSS Statistics 26* programa (26.0.0.0; 2019.; Armonk; New York; SAD).

Veličina uzorka izračunata je koristeći *Sample Size Calculator* (155) na web stranici *ClinCalc.com*. Za izračun je korištena vrijednost LVEF koja predstavlja glavni ishod istraživanja, a za usporedbu je korišten *t*-test za jednu skupinu. Vrijednost LVEF uzeta je iz prethodnog istraživanja koje je uključivalo pacijente s akutnim HF-om i iznosila je 44.4±14.8 (82). Pretpostavljena veličina opaženog učinka na LVEF postavljena je na 10%, granična vrijednost *p* na 0,01, a snaga statističkog testa na 0,9. Temeljem tih parametara, izračunata minimalna veličina uzorka iznosila je 185.

3.2. Dodatno istraživanje

Ovo je opservacijska presječna studija provedena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila u razdoblju od rujna 2024. do ožujka 2025. godine. U studiju su uključeni bolesnici i bolesnice hospitalizirani uslijed akutnog HF-a, dok su podaci o osnovnim karakteristikama, kardiovaskularnim rizičnim faktorima, kroničnoj terapiji, laboratorijskim karakteristikama i ehokardiografskim parametrima prikupljeni prospektivno tijekom hospitalizacije. Prije uključivanja u istraživanje, svim ispitanicima su pružene detaljne informacije o ciljevima i postupcima istraživanja, a sudjelovanje je potvrđeno informiranim pristankom.

3.2.1. Ispitanici

U studiju je pomoću metode prikladnog uzorkovanja uključeno 70 ispitanika (38 žena i 32 muškarca) hospitaliziranih uslijed akutnog HF-a (novonastalog ili akutizacije kroničnog). Vrijedili su jednaki kriteriji uključenja i isključenja kao u kvalifikacijskom radu, uz iznimku isključenja bolesnika koji su uzimali amiodaron.

Ispitanici su u kroničnoj terapiji uzimali neke od sljedećih lijekova: diuretike Henleove petlje, beta-blokatore, kalcijske blokatore, ACE inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora, ARNI-e, SGLT-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu, blokatore $P2Y_{12}$ receptora, oralne antikoagulanse, statine, ezetimib, trimetazidinklorid, nitrate, moksonidin, urapidil, indapamid, hidroklortiazid, klortalidon, metildigoksin, blokatore protonske pumpe, peroralne antidijabetike, inzulin, peroralno željezo, folnu kiselinu, vitamin D, benzodiazepine, antidepresive, antipsihotike, antiepileptike, pregabalin, anagrelid, hidroksikarbamid, kalijev citrat, inhalacijske adrenergike, antikolinergike i kortikosteroide, antihistaminike, sildenafil, alopurinol, amoksicilin, klavulansku kiselinu, kalcijev karbonat, mebeverinklorid, digestive, mesalazin, tamsulozin. Nitko od bolesnika nije uzimao jod, amiodaron, litij, opijate, peroralne i intravenske kortikosteroide, dopamin, dobutamin i antivirusne

lijekove. Podjela s obzirom na vrijednost LVEF bila je sukladna onoj u kvalifikacijskom radu. Svi bolesnici imali su određeni stupanj LVDD. Zbog potencijalnog kauzalnog djelovanja razine CRP-a na razinu TSH i fT_4 (104), bolesnike smo naknadno podijelili u skupinu s normalnom (< 5 mg/mL; 40,8%) i skupinu s minimalno povišenom razinom CRP-a (5-15 mg/L; 59,2%). Nije bilo podjela niti ograničenja s obzirom na dob.

3.2.2. Postupci

Proces uzorkovanja i interpretacije nalaza krvi nije se razlikovao u odnosu na kvalifikacijski rad. Uvaženi referentni intervali bili su 1,3-3,1 nmol/L za TT_3, 3,64–5,80 pmol/L za fT_3, 66–181 nmol/L za TT_4, 12,2–20,2 pmol/L za fT_4 i 0,28–3,45 mIU/L za TSH. Transtorakalnu ehokardiografiju izveli su obučeni kardiolozi na uređaju Vivid 9E (GE Medical System, Milwaukee WI, SAD) i interpretirali prema smjernicama ESC-a, sukladno kvalifikacijskom radu. Normalna LVEF i normalna DF opisane su jednakim kriterijima kao u kvalifikacijskom radu (35, 38). Za razliku od četiri stupnja LVDD u kvalifikacijskom radu, ovdje smo LVDD podijelili u tri stupnja, bez podjele restriktivnog obrasca na reverzibilni i ireverzibilni oblik. Ova studija ne uključuje intervenciju.

3.3.3. Statistički postupci

Nezavisne varijable prikupljenih podataka istovjetne su onima iz kvalifikacijskog rada uz dodatak kategorijskih varijabli svih ostalih, ne samo kardiovaskularnih lijekova u kroničnoj terapiji bolesnika te parametara vršne brzine TR [m/s] i dimenzije LA i LV [cm]. Zavisne varijable prikupljenih podataka su LVEF (izražena u postotcima), stupanj LVDD, serumska razina NT-proBNP-a [pg/mL], NYHA razred, trajanje HF-a (izraženo u mjesecima prema jednakim uvjetima kao u kvalifikacijskom radu), parametri DF – DT [ms], omjer E/A i omjer prosječnog E/e'.

Deskriptivna statistika provedena je na isti način kao u kvalifikacijskom radu. U univarijatnoj analizi koristeći Pearsonov i Spearmanov koeficijent ispitana je korelacija zavisnih varijabli s TH i njihovim omjerima. Napravljena je i podanaliza korelacije TH s parametrima srčane funkcije u bolesnika s CRP-om strogo unutar referentnih vrijednosti. U multivarijatnoj analizi prikazana je neovisna prediktivna povezanost TH i dobi s gore navedenim zavisnim varijablama u muškaraca i žena. Zbog malog broja ispitanika nije bilo moguće uključenje dodatnih varijabli. Neovisne prognostičke vrijednosti varijabli izražene su kroz parcijalni regresijski koeficijent β i odgovarajuću *p*-vrijednost. Statistička značajnost navedenih testova postavljena je na *p*-vrijednost 0,05. Podaci su analizirani pomoću *IBM SPSS Statistics 26 programa* (26.0.0.0; 2019.; Armonk; New York; SAD).

4. REZULTATI

4.1. Kvalifikacijski rad

4.1.1. Deskriptivna statistika

U studiju je uključeno 215 muških ispitanika s osnovnim karakteristikama i kroničnim kardiovaskularnim lijekovima prikazanim u Tablici 3.

Tablica 3. Osnovne karakteristike i kronična kardiovaskularna terapija bolesnika.

	Svi ispitanici, *n*=215
Osnovne karakteristike	
Dob (srednja vrijednost ± SD; godine)	74,4±8,0
Indeks tjelesne mase (srednja vrijednost ± SD)	27,5±5,1
NYHA razred (srednja vrijednost ± SD)	3,4±0,6
Trajanje HF-a (medijan, IQR; mjeseci)	24,0 (5,0-116,0)
Arterijska hipertenzija (*n*, %)	123 (57,2)
Šećerna bolest (*n*, %)	91 (42,3)
Hiperlipidemija (*n*, %)	59 (27,4)
Prethodni MI (*n*, %)	44 (20,5)
Pušenje (*n*, %)	27 (12,6)
Konzumacija alkohola (*n*, %)	116 (54,0)
Kronična kardiovaskularna terapija (*n*, %):	
Diuretici Henleove petlje	142 (66,0)
Spironolakton	47 (21,9)
Beta-blokatori	114 (53,0)
Blokatori kalcijevih kanala	34 (15,8)
ACE inhibitori	88 (40,9)
ARB	28 (13,0)
Acetilsalicilna kiselina	57 (26,5)
Klopidogrel	27 (12,6)
Nitrat	13 (6,0)
Trimetazidin	16 (7,4)
Digoksin	49 (22,8)
Statini	48 (22,3)
Amiodaron	7 (3,3)

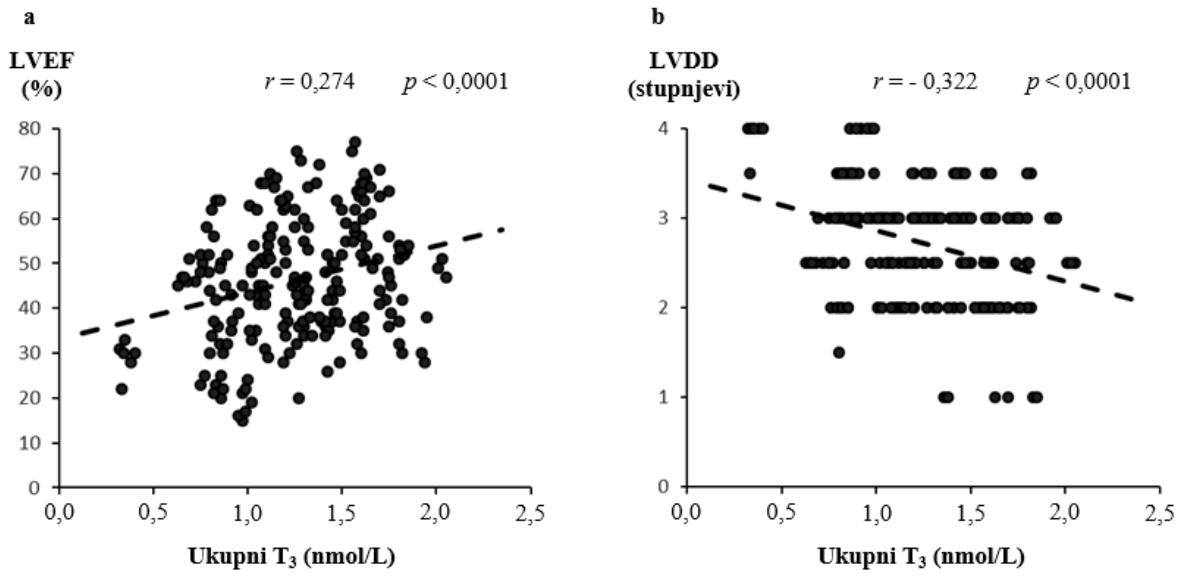
SD: standardna devijacija, NYHA: *New York Heart Association*, HF: srčano zatajenje, MI: infarkt miokarda, ACE: angiotenzin-konvertirajući enzim, ARB: blokatori angiotenzinskih receptora.

Prosječna dob ispitanika bila je 74,4 ± 8,0. Medijan serumske razine NT-proBNP-a bio je 479,6 (182,3-1442,9), a trajanja HF-a u mjesecima 24,0 (5,0-116,0).

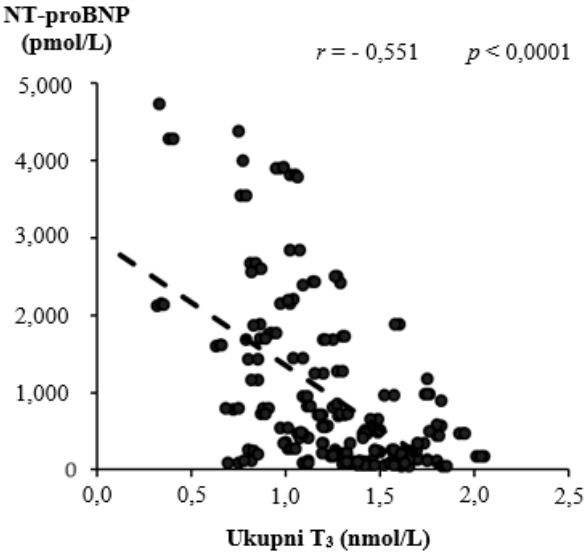
Prosječna LVEF ispitanika bila je 46,1±13,7%; 41,4% ispitanika imalo je očuvanu LVEF, 23,7% imalo je blago reduciranu LVEF, a 34,9% imalo je reduciranu LVEF. Svi bolesnici imali su određeni stupanj LVDD, s medijanom od 3,0 (2,0-3,0). Više od polovine bolesnika imalo je arterijsku hipertenziju ili je konzumiralo alkohol, dok je bilo 42,3% dijabetičara. Otprilike dvije trećine bolesnika uzimalo je diuretike Henleove petlje u kroničnoj terapiji (Tablica 3).

4.1.2. Univarijatna analiza

Serumske razine TT_3 bile su pozitivno linearno povezane s LVEF ($p < 0,0001$; Slika 2 a) te inverzno povezane sa stupnjem LVDD ($p < 0,0001$; Slika 2 b), serumskom razinom NT-proBNP-a ($p < 0,0001$; Slika 3) i NYHA razredom ($r = -0,207$, $p = 0,002$). Nije bilo statistički značajne korelacije između TT_3 i trajanja HF-a ($r = -0,47$, $p = 0,56$).



Slika 2. Dijagrami korelacije ukupnog serumskog trijodtironina (T_3) i ehokardiografskih parametara ispitivane populacije. Vrijednosti *r* i *p* dobivene su linearnom regresijskom analizom. LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke.



Slika 3. Dijagram korelacije ukupnog serumskog trijodtironina (T_3) i NT-proBNP-a (N-terminalni pro-B natriuretski peptid). Vrijednosti *r* i *p* dobivene su linearnom regresijskom analizom.

TSH, fT_3 i fT_4 bili su obrnuto linearno povezani s LVEF, dok nijedan od TH, osim TT_3, nije bio povezan sa stupnjem LVDD (Tablica 4). Uočena je pozitivna korelacija između TSH i NYHA klase (Tablica 4).

Tablica 4. Povezanost ehokardiografskih i kliničkih parametara srčanog zatajenja i hormona štitnjače, osim ukupnog trijodtironina.

	fT_3 [pmol/L]		fT_4 [pmol/L]		TT_4 [nmol/L]		TSH [mIU/L]	
	Koef. †, ‡	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*
LVEF (%)	-0,201	0,003*	-0,197	0,004*	-0,105	0,126	-0,189	0,005*
Stupanj LVDD	0,133	0,052	0,028	0,680	-0,030	0,667	0,091	0,186
NT-proBNP [pg/mL]	0,072	0,295	0,034	0,621	0,089	0,195	0,101	0,141
NYHA razred	-0,021	0,759	-0,102	0,135	0,050	0,467	0,230	0,001*
Trajanje HF-a (mjeseci)	-0,017	0,806	-0,108	0,114	-0,076	0,266	-0,078	0,252

* Statistički značajno ($p < 0,05$).

†, ‡Pearsonov *r* i Spearmanov ρ koeficijent korelacije, prema distribuciji podataka.

Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.

LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, NYHA: *New York Heart Association*, HF: srčano zatajenje, fT_3: slobodni trijodtironin, fT_4: slobodni tiroksin, TT_3: ukupni trijodtironin, TT_4: ukupni tiroksin, TSH: tireotropni hormon.

Analiza međusobnih odnosa TH pokazala je pozitivne korelacije između fT_3 i obje frakcije T_4, kao i fT_4 s TT_3 i TT_4. Osim toga, uočena je granična pozitivna linearna korelacija između fT_3 i TT_3 te značajna negativna linearna korelacija između TSH i fT_4, odnosno TT_4 (Tablica 5).

Tablica 5. Međusobne korelacije hormona štitnjače.

	TT_3 [nmol/L]		fT_3 [pmol/L]		fT_4 [pmol/L]		TT_4 [nmol/L]	
	r †	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
fT_3 [pmol/L]	0,134	0,050						
fT_4 [pmol/L]	0,162	0,017*	0,374	<0,001*				
TT_4 [nmol/L]	0,266	<0,001*	0,598	<0,001*	0,625	<0,001*		
TSH [mIU/L]	-0,093	0,174	-0,069	0,316	-0,202	<0,001*	-0,176	0,010*

* Statistički značajno ($p < 0,05$).
† Pearsonov koeficijent.
Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.
TT_3: ukupni trijodtironin, fT_3: slobodni trijodtironin, fT_4: slobodni tiroksin, TT_4: ukupni tiroksin, TSH: tireotropni hormon.

U dodatnoj analizi ispitana je povezanost omjera TH i ispitivanih parametara HF-a, prema kojoj je LVEF pozitivno linearno povezana s omjerom TT_3/TT_4, a negativno linearno s međusobnim omjerom slobodnih i ukupnih T_3 i T_4. Stupanj LVDD i razina NT-proBNP-a su pak negativno linearno povezani s omjerom TT_3/TT_4, a pozitivno linearno s omjerom fT_3/TT_3 (Tablica 6). Nije bilo statistički značajne povezanosti između parametara HF-a i omjera bilo koje frakcije T_3 i T_4 s TSH.

Tablica 6. Povezanost omjera hormona štitnjače i parametara srčanog zatajenja.

	TT_3/TT_4		fT_3/fT_4		fT_3/TT_3 ‡		fT_4/TT_4	
	Koef.†, ‡	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*
LVEF (%)	0,303	<0,001*	0,008	0,904	-0,353	<0,001*	-0,139	0,042*
LVDD	-0,215	0,001*	0,119	0,083	0,248	<0,001*	0,038	0,584
NT-proBNP	-0,542	<0,001*	0,051	0,453	0,398	<0,001*	-0,112	0,101
NYHA razred	-0,235	<0,001*	0,049	0,477	0,121	0,076	-0,203	0,003*
Trajanje HF-a (mj.)	0,191	0,005*	0,071	0,297	-0,117	0,087	-0,060	0,383

* Statistički značajno ($p < 0,05$).

†, ‡ Pearsonov *r* i Spearmanov ρ koeficijent korelacije, prema distribuciji podataka.
Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.

‡ Omjeri slobodnih i ukupnih hormona prikazani su kao vrijednosti pomnožene s 10^{-3} radi preglednosti.
LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid [pg/mL], NYHA: *New York Heart Association*, HF: srčano zatajenje, fT_3: slobodni trijodtironin [pmol/L], fT_4: slobodni tiroksin [pmol/L], TT_3: ukupni trijodtironin [nmol/L], TT_4: ukupni tiroksin [nmol/L], TSH: tireotropni hormon [mIU/L].

4.1.3. Multivarijatna analiza

Multivarijatnom analizom potvrđeno je da su dobivene korelacije TT_3 s LVEF (Tablica 7), stupnjem LVDD (β = -0,271, p = 0,001) i serumskom razinom NT-proBNP-a (β = -0,365, p < 0,001) neovisne o ključnim kliničkim varijablama, uključujući i serumske razine testosterona.

Tablica 7. Multivarijatna regresijska analiza prediktivne povezanosti razine TT_3 i drugih kliničkih čimbenika s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke.

	β †	p ‡
Prediktori		
Dob (godine)	0,118	0,130
BMI [kg/m^2]	-0,069	0,374
TT_3 [nmol/L]	0,223	0,008 *
Ukupni testosteron [nmol/L]	0,201	0,006 *
eGFR [mL/min/1.73m^2]	0,134	0,104
Arterijska hipertenzija	0,049	0,591
Šećerna bolest	-0,136	0,076
Hiperlipidemija	0,131	0,057
Prethodni MI	-0,009	0,903
Pušenje	0,021	0,761
Konzumacija alkohola	0,002	0,981
Diuretici Henleove petlje	0,144	0,083
Spironolakton	-0,099	0,174
Beta-blokatori	-0,113	0,156
Blokatori kalcijevih kanala	0,191	0,011 *
ACE inhibitori	0,072	0,314
ARB	0,034	0,648
Digoksin	-0,056	0,449

* Statistički značajno (p<0,05).
†, ‡ β i p-vrijednost dobivene su multiplom regresijskom analizom.
TT_3: ukupni trijodtironin, BMI: indeks tjelesne mase, eGFR: procijenjena brzina glomerularne filtracije, MI: infarkt miokarda, ACE: angiotenzin-konvertirajući enzim, ARB: blokatori angiotenzinskih receptora.

Što se tiče ostalih TH, neovisni prediktori više vrijednosti LVEF bili su niže razine fT_3 (β = -0,197, p = 0,004), fT_4 (β = -0,223, p = 0,001) i TT_4 (β = -0,140, p = 0,041), dok niti jedan od njih nije bio povezan sa stupnjem LVDD niti sa serumskim NT-proBNP-om. Također, nije utvrđena neovisna povezanost između TSH i LVEF (β = -0,072, p = 0,327), stupnja LVDD (β = -0,021, p = 0,770), razine NT-proBNP-a (β = -0,077, p = 0,162) ili NYHA klase (β = 0,090, p = 0,198).

Postojale su neovisne povezanosti fT_4 (β = -0,143, p = 0,029) i TSH (β = -0,179, p = 0,010) s trajanjem HF-a i TT_4 s NYHA klasom (β = 0,132, p = 0,043).

U svim multivarijatnim analizama serumska razina ukupnog testosterona pokazala je značajne povezanosti s LVEF (β = 0,223, p = 0,008), stupnjem LVDD (β = -0,214, p = 0,003) i serumskom razinom NT-proBNP-a (β = -0,234, p < 0,001); te su povezanosti bile slične prirode i jačine kao i one zabilježene za TT_3.

Dob i odsutnost konzumacije alkohola bili su neovisno povezani s trajanjem HF-a u svim multivarijatnim regresijskim analizama.

4.2. Dodatno istraživanje

4.2.1. Deskriptivna statistika i univarijatna analiza

U dodatno istraživanje uključeno je 70 ispitanika – 38 žena i 32 muškarca. Prosječna dob svih ispitanika bila je 74,1±11,4, a medijan serumske razine NT-proBNP-a 5219,0 (2218,0-11241,5). Preko polovice bolesnika imalo je arterijsku hipertenziju i FA te koristilo beta-blokatore u kroničnoj terapiji.

Prosječna LVEF bila je 42,5±14,9%; 35,3% ispitanika imalo je očuvanu LVEF, 19,1% imalo je blago reduciranu LVEF, a 45,6% imalo je reduciranu LVEF. Svi bolesnici imali su određeni stupanj LVDD, s medijanom od 2,0 (2,0-3,0).

Manji broj muškaraca imao je očuvanu LVEF (21,9%), a preko polovice muških ispitanika (53,1%) imalo je reduciranu LVEF. Najviše žena imalo je očuvanu LVEF (44,7%), dok je 36,8% imalo reduciranu LVEF.

Što se tiče osnovnih karakteristika ispitanika (Tablica 8), žene su bile starije i imale su niže vrijednosti eGFR, hemoglobina i hematokrita. Žene i muškarci nisu se razlikovali u vrijednostima serumske razine NT-proBNP-a, NYHA razredu, trajanju HF-a, kardiovaskularnim rizičnim faktorima, CRP-u niti kroničnoj terapiji (Tablice 8 i 9).

Tablica 8. Osnovne karakteristike ispitanika.

Osnovne karakteristike*	Žene (*n*=38; 54,3%)	Muškarci (*n*=32; 45,7%)	*p*
Dob (godine)	76,8±10,6	70,7±11,5	0,022†
NYHA razred (medijan, IQR)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,389
Trajanje HF-a† (medijan, IQR; mjeseci)	1,5 (0,0-33,0)	2,0 (0,0-16,3)	0,184
Fibrilacija atrija (*n*, %)	23 (60,5)	20 (62,5)	0,163
Arterijska hipertenzija (*n*, %)	25 (65,8)	22 (68,8)	0,325
Šećerna bolest (*n*, %)	13 (34,2)	10 (31,3)	0,918
Hiperlipidemija (*n*, %)	11 (30,6)	9 (28,1)	0,559
Prethodni MI (*n*, %)	3 (8,1)	5 (16,1)	0,414
Pušenje (*n*, %)	5 (14,3)	11 (34,4)	0,066
Konzumacija alkohola (*n*, %)	0 (0,0)	13 (40,6)	-
NT-proBNP (medijan, IQR; pmol/L)	5991,0 (2609,5-15854,5)	4236,5 (1541,0-8178,5)	0,174
Troponin (medijan, IQR; ng/mL)	33,4 (16,7-55,8)	40,9 (27,6-65,1)	0,170
CRP (medijan, IQR; mg/L)	5,4 (2,1-7,5)	6,1 (4,2-9,2)	0,206
Hemoglobin [g/L]	127,6±16,7	142,2±20,5	0,002†
Hematokrit [L/L]	0,4±0,05	0,4±0,06	0,002†
Serumska urea (medijan, IQR; mmol/L)	7,8 (6,1-14,8)	7,8 (6,0-10,6)	0,325
Serumski kreatinin (medijan, IQR; μmol/L)	98,5 (72,8-152,3)	106,5 (92,3-127,0)	0,520
eGFR [mL/min/1.73 m^2]	49,4±23,3	60,0±18,1	0,036†

*Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, osim ako nije drugačije naznačeno.
†Statistički značajno (p<0,05). p-vrijednost izračunata je pomoću t-testa za nezavisne uzorke, Mann-Whitney U-testa ili χ^2-testa, prema vrsti i raspodjeli podataka.
Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.
NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, IQR: interkvartilni raspon, NYHA: *New York Heart Association*, HF: srčano zatajenje, MI: infarkt miokarda, CRP: C-reaktivni protein, eGFR: procijenjena brzina glomerularne filtracije.

Tablica 9. Kronična terapija ispitanika.

Kronična terapija (*n*, %)	Žene; *n*=38	Muškarci; *n*=32	*p*
Diuretici Henleove petlje	18 (47,4)	16 (50,0)	0,723
Eplerenon	7 (18,4)	5 (15,6)	0,938
Beta-blokatori	24 (63,2)	14 (43,8)	0,821
Blokatori kalcijevih kanala	9 (23,7)	8 (25,0)	1,000
ACE inhibitori	11 (28,9)	13 (40,6)	0,061
ARB	4 (10,5)	1 (3,1)	0,701
Sakubitril/valsartan	5 (13,2)	2 (6,3)	0,098
Acetilsalicilna kiselina	8 (21,1)	4 (12,5)	0,217
$P2Y_{12}$ inhibitori	1 (2,6)	5 (15,6)	0,662
NOAK	10 (26,3)	9 (28,1)	0,496
Varfarin	2 (5,3)	0 (0,0)	-
Statini	9 (23,7)	10 (31,3)	0,491
SGLT-2 inhibitori	5 (13,2)	4 (12,5)	0,581
Peroralni antidijabetici	9 (23,7)	7 (21,9)	0,459
Inzulin	4 (10,5)	2 (6,3)	0,639
Inhibitori protonske pumpe	9 (23,7)	12 (37,5)	0,092

Statistički značajno $p<0,05$.
p-vrijednost izračunata je pomoću χ^2-testa.
ACE: angiotenzin-konvertirajući enzim, ARB: blokatori angiotenzinskih receptora, $P2Y_{12}$: purinergički receptor P2Y spregnut s G-proteinom 12, NOAK – novi oralni antikoagulans, SGLT-2: natrij-glukoza kotransporter 2.

Osim što su imali nižu vrijednost LVEF od žena, muškarci su imali i prosječno veći stupanj LVDD, veći dijametar LA i LV te višu vrijednost omjera E/A (Tablica 10). Muškarci i žene nisu se razlikovali u prosječnim vrijednostima E/e', DT i TR (Tablica 10).

Tablica 10. Ehokardiografski parametri.

Ehokardiografski parametri*	Svi ispitanici *n*=70	Žene *n*=38	Muškarci *n*=32	*p*
LVEF (%)	42,5±14,9	46,3±14,1	38,3±14,7	0,027*
LVDD (medijan, IQR)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,034*
LVDd [cm]	5,3±0,8	4,9±0,7	5,7±0,6	<0,001*
LAd [cm]	4,6±0,7	4,4±0,7	4,8±0,6	0,013*
E/A	1,3±0,6	1,1±0,5	1,8±0,4	0,005*
E/e’	16,4±7,3	14,8±6,4	18,4±7,9	0,073
DT [ms]	171,2±45,7	176,8±51,6	165,0±38,5	0,408
TR [m/s]	2,7±0,9	2,8±1,0	2,6±0,8	0,495

†Vrijednosti su predstavljene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, osim ako nije drugačije naznačeno.
*Statistički značajno (p<0,05). p-vrijednost dobivena je pomoću t-testa za nezavisne uzorke i Mann-Whitney U testa, prema distribuciji podataka.
Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.
LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke, LAd: dijametar lijevog atrija, DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska, TR: trikuspidna regurgitacija.

Linearna povezanost TH i njihovih međusobnih omjera s istraživanim kliničkim parametrima HF-a u muškaraca i žena prikazana je u Tablicama 11-15. Korelacije TT_3 i fT_3 s parametrima DF ukazuju na povezanost pada njihovih serumskih vrijednosti s uznapredovalom dijastoličkom disfunkcijom u muškaraca. U žena, TT_3 i TT_3/TT_4 pokazali su negativnu korelaciju s NYHA razredom, dok je fT_3 bio negativno linearno povezan s brzinom TR. U muškaraca je serumska razina NT-proBNP-a bila negativno linearno povezana s fT_3 i omjerom TT_3/TT_4, a u žena s fT_3/fT_4. Dok su u muškaraca TT_4 i fT_4 bili pozitivno linearno povezani s NYHA razredom, u žena je TT_4 bio negativno povezan. Što se tiče parametara DF u žena, fT_4 i TSH bili su linearno povezani sa stupnjem LVDD. U muškaraca, omjeri s TSH nisu bili povezani niti sa jednim mjerenim kliničkim parametrom, dok su u žena svi omjeri koji su uključivali TSH, osim TT_3/TSH, bili pozitivno povezani s dijametrom LA.

U dodatnoj analizi podijelili smo bolesnice u dvije jednake skupine prema serumskoj razini fT_4. U skupini s $fT_4 \leq 16{,}15$ pmol/L potvrđena je prethodno uočena statistički značajna pozitivna korelacija između fT_4 i stupnja LVDD. Za razliku od toga, u skupini bolesnica s $fT_4 > 16{,}15$ pmol/L nije bilo statistički značajne povezanosti ta dva parametra.

U ukupnim rezultatima i slobodna i ukupna frakcija T_3, kao i omjeri TT_3/TT_4 i fT_3/fT_4 bili su negativno linearno povezani s NYHA razredom, dok je fT_4 zajedno s omjerom fT_4/TT_4 bio pozitivno povezan. fT_3 je još bio negativno povezan s razinom NT-proBNP-a, a fT_4 pozitivno s dijametrom LA. Omjeri TT_3/TT_4, fT_3/fT_4 i fT_3/TT_4 bili su negativno linearno povezani s razinom NT-proBNP-a.

Tablica 11. Povezanost TT_3 s kliničkim parametrima srčanog zatajenja.

	Svi ispitanici; *n*=70		Žene; *n*=38		Muškarci; *n*=32	
	Koef. †,‡	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*
LVEF (%)	0,093	0,451	0,130	0,436	0,016	0,930
LVDD	-0,113	0,350	0,127	0,448	-0,338	0,059
LVDd [cm]	-0,155	0,238	-0,089	0,595	-0,277	0,125
LAd [cm]	-0,018	0,895	0,069	0,680	-0,321	0,073
E/A	-0,025	0,912	-0,007	0,968	-0,418	0,017*
E/e’	-0,076	0,588	0,014	0,933	-0,632	<0,001*
DT [ms]	-0,121	0,444	-0,020	0,904	0,631	<0,001*
TR [m/s]	-0,061	0,667	-0,097	0,563	0,063	0,731
NT-proBNP [pmol/L]	-0,200	0,099	-0,141	0,399	-0,212	0,243
NYHA razred	-0,282	0,018*	-0,538	0,001*	0,025	0,892
Trajanje HF-a (mjeseci)	-0,022	0,868	-0,030	0,870	0,315	0,102

*Statistički značajno (p<0,05).

†,‡ Pearsonov r i Spearmanov ρ koeficijent korelacije, prema distribuciji podataka.

Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.

TT_3: ukupni trijodtironin [nmol/L], LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke, LAd: dijametar lijevog atrija, DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska, TR: trikuspidna regurgitacija, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, NYHA: New York Heart Association, HF: srčano zatajenje.

Tablica 12. Povezanost hormona štitnjače, osim ukupnog T_3, s ehokardiografskim i kliničkim parametrima srčanog zatajenja u žena.

	fT_3 [pmol/L]		fT_4 [pmol/L]		TT_4 [nmol/L]		TSH [mIU/L]	
	Koef. †,‡	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*
LVEF (%)	0,280	0,089	-0,175	0,973	-0,056	0,738	0,078	0,641
LVDD	-0,083	0,620	0,415	0,010*	0,154	0,356	-0,370	0,022*
LVDd [cm]	-0,132	0,430	-0,112	0,502	-0,060	0,720	0,062	0,713
LAd [cm]	-0,089	0,595	0,564	<0,001*	0,335	0,040*	-0,143	0,392
E/A	-0,145	0,386	0,303	0,064	-0,027	0,872	-0,252	0,127
E/e’	-0,087	0,605	0,211	0,204	0,071	0,670	0,038	0,819
DT [ms]	0,120	0,472	-0,162	0,332	-0,016	0,926	0,128	0,444
TR [m/s]	-0,359	0,027*	0,277	0,092	0,057	0,734	-0,074	0,659
NT-proBNP [pmol/L]	-0,318	0,052	0,129	0,441	-0,022	0,894	-0,037	0,826
NYHA razred	-0,257	0,119	-0,013	0,940	-0,345	0,034*	0,091	0,588
Trajanje HF-a (mj.)	-0,036	0,844	0,137	0,453	-0,151	0,408	-0,125	0,497

* Statistički značajno ($p < 0,05$).

†,‡ Pearsonov *r* i Spearmanov ρ koeficijent korelacije, prema distribuciji podataka.

Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.

T_3: trijodtironin, fT_3: slobodni trijodtironin, fT_4: slobodni tiroksin, TT_4: ukupni tiroksin, TSH: tireotropni hormon, LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke, LAd: dijametar lijevog atrija, DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska, TR: trikuspidna regurgitacija, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, NYHA: New York Heart Association, HF: srčano zatajenje.

Tablica 13. Povezanost hormona štitnjače, osim ukupnog T_3, s ehokardiografskim i kliničkim parametrima srčanog zatajenja u muškaraca.

	fT_3 [pmol/L]		fT_4 [pmol/L]		TT_4 [nmol/L]		TSH [mIU/L]	
	Koef. †,‡	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*
LVEF (%)	-0,013	0,943	-0,095	0,607	-0,187	0,305	-0,051	0,781
LVDD	-0,462	0,008*	0,200	0,273	0,072	0,695	0,054	0,767
LVDd [cm]	-0,328	0,067	0,067	0,714	-0,159	0,385	-0,228	0,209
LAd [cm]	-0,295	0,101	0,188	0,303	-0,116	0,529	-0,190	0,297
E/A	-0,477	0,006*	0,172	0,348	-0,117	0,524	0,023	0,899
E/e'	-0,691	<0,001*	0,016	0,933	-0,223	0,219	-0,037	0,843
DT [ms]	0,697	<0,001*	-0,298	0,098	0,181	0,323	-0,075	0,752
TR [m/s]	-0,057	0,757	-0,029	0,875	-0,115	0,530	-0,004	0,984
NT-proBNP [pmol/L]	-0,428	0,015*	-0,010	0,957	0,094	0,609	-0,023	0,899
NYHA razred	-0,002	0,992	0,628	<0,001*	0,390	0,027*	-0,238	0,190
Trajanje HF-a (mj.)	-0,113	0,600	0,103	0,601	0,150	0,448	0,131	0,505

* Statistički značajno ($p < 0,05$).

†, ‡ Pearsonov *r* i Spearmanov ρ koeficijent korelacije, prema distribuciji podataka.

Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.

T_3: trijodtironin, fT_3: slobodni trijodtironin, fT_4: slobodni tiroksin, TT_4: ukupni tiroksin, TSH: tireotropni hormon, LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke, LAd: dijametar lijevog atrija, DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska, TR: trikuspidna regurgitacija, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, NYHA: New York Heart Association, HF: srčano zatajenje.

Tablica 14. Povezanost omjera hormona štitnjače i parametara srčanog zatajenja u žena.

	TT_3/TT_4		fT_3/fT_4		fT_3/TT_3 ǂ		fT_4/TT_4	
	Koef.†, ‡	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*
LVEF (%)	0,192	0,261	0,192	0,309	0,146	0,443	0,046	0,811
LVDD	0,078	0,640	-0,182	0,328	0,125	0,502	0,219	0,235
LVDd [cm]	-0,105	0,562	-0,124	0,529	0,121	0,540	0,140	0,476
LAd [cm]	-0,015	0,937	-0,073	0,729	-0,301	0,144	-0,072	0,732
E/A	0,090	0,760	-0,140	0,649	-0,079	0,798	0,273	0,367
E/e'	-0,083	0,669	-0,151	0,470	-0,214	0,304	-0,010	0,961
DT [ms]	-0,271	0,223	-0,212	0,383	0,232	0,339	0,164	0,501
TR [m/s]	-0,231	0,245	-0,465	0,022*	-0,333	0,112	0,069	0,749
NT-proBNP [pmol/L]	-0,149	0,380	-0,472	0,009*	-0,194	0,305	0,158	0404
NYHA razred	-0,396	0,014*	-0,396	0,027*	0,201	0,278	0,434	0,015*
Trajanje HF-a (mj.)	0,153	0,404	-0,014	0,947	0,153	0,456	0,367	0,065

* Statistički značajno ($p < 0,05$).

†, ‡ Pearsonov *r* i Spearmanov ρ koeficijent korelacije, prema distribuciji podataka.
Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.

ǂ Omjeri slobodnih i ukupnih hormona prikazani su kao vrijednosti pomnožene s 10^{-3} radi preglednosti.
TT_3: ukupni trijodtironin [nmol/L], TT_4: ukupni tiroksin [nmol/L], fT_3: slobodni trijodtironin [pmol/L], fT_4: slobodni tiroksin [pmol/L], LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke, LAd: dijametar lijevog atrija, DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska, TR: trikuspidna regurgitacija, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, NYHA: New York Heart Association, HF: srčano zatajenje.

Tablica 15. Povezanost omjera hormona štitnjače i parametara srčanog zatajenja u muškaraca.

	TT_3/TT_4		fT_3/fT_4		fT_3/TT_3 ǂ		fT_4/TT_4	
	Koef.†, ‡	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*
LVEF (%)	0,194	0,288	0,081	0,699	0,050	0,811	0,111	0,596
LVDD	-0,447	0,010*	-0,340	0,097	-0,083	0,693	-0,032	0,879
LVDd (cm)	-0,041	0,839	-0,118	0,591	0,064	0,773	0,291	0,178
LAd (cm)	-0,261	0,188	-0,276	0,202	0,145	0,509	0,185	0,399
E/A	0,316	0,446	0,259	0,536	-0,507	0,200	-0,453	0,259
E/e’	-0,315	0,134	-0,077	0,734	-0,257	0,249	-0,318	0,149
DT (ms)	0,513	0,021*	0,555	0,011*	0,002	0,993	-0,056	0,813
TR (m/s)	0,207	0,310	0,043	0,844	-0,318	0,139	0,074	0,736
NT-proBNP (pmol/L)	-0,351	0,049*	-0,382	0,060	-0,90	0,667	0,101	0,632
NYHA razred	-0,332	0,063	-0,618	0,001*	-0,355	0,082	0,007	0,975
Trajanje HF-a	0,140	0,477	-0,087	0,685	-0,317	0,131	0,127	0,554

* Statistički značajno ($p < 0,05$).

†, ‡Pearsonov *r* i Spearmanov ρ koeficijent korelacije, prema distribuciji podataka.
Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.

ǂ Omjeri slobodnih i ukupnih hormona prikazani su kao vrijednosti pomnožene s 10^{-3} radi preglednosti.

TT_3: ukupni trijodtironin, TT_4: ukupni tiroksin, fT_3: slobodni trijodtironin, fT_4: slobodni tiroksin, LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke, LAd: dijametar lijevog atrija, DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska, TR: trikuspidna regurgitacija, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, NYHA: New York Heart Association, HF: srčano zatajenje.

U podanalizi koja je uključivala ispitanike s normalnim vrijednostima CRP-a (< 5,0 mg/L; Tablica 16) bilo je 27 ispitanika, od čega 59,3% žena. Razina TT_3 u ovih bolesnika nije korelirala niti sa jednim parametrom HF-a, dok je u skupini svih bolesnika, bez obzira na CRP, postojala linearna povezanost s NYHA razredom. Što se tiče fT_3, u skupini s normalnim vrijednostima CRP-a bila je prisutna negativna linearna povezanost sa stupnjem LVDD. U početnoj skupini bila je prisutna povezanost fT_3 sa serumskom razinom NT-proBNP-a i NYHA razredom. Dok je pri normalnim vrijednostima CRP-a TT_4 pokazao pozitivnu povezanost s razinom NT-proBNP-om, u slučajevima fT_4 i TSH nije bilo značajnih korelacija.

Tablica 16. Povezanost hormona štitnjače i kliničkih parametara srčanog zatajenja u bolesnika s C-reaktivnim proteinom manjim od 5,0 mg/L.

	TT_3		fT_3		fT_4		TT_4		TSH	
	Koef.[†, ‡]	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*	Koef.	*p*
LVEF	0,127	0,544	0,183	0,415	-0,206	0,358	-0,314	0,127	0,284	0,169
LVDD	-0,361	0,065	-0,515	0,012[*]	-0,106	0,630	-0,116	0,564	-0,071	0,724
LVDd	-0,087	0,694	-0,143	0,526	0,074	0,744	0,144	0,512	-0,129	0,558
LAd	-0,178	0,427	-0,116	0,617	0,380	0,089	0,265	0,233	-0,236	0,291
E/A	-0,498	0,210	-0,552	0,156	-0,312	0,451	-0,255	0,542	0,036	0,883
E/e’	-0,221	0,335	-0,322	0,167	-0,137	0,564	-0,002	0,994	0,093	0,689
DT	-0,142	0,599	0,037	0,893	0,482	0,058	0,022	0,935	-0,076	0,778
TR	-0,088	0,711	-0,177	0,469	-0,026	0,917	0,006	0,980	0,285	0,222
NT-proBNP	0,030	0,883	0,120	0,594	0,413	0,056	0,462	0,018[*]	-0,289	0,152
NYHA razred	-0,178	0,375	-0,203	0,352	0,350	0,102	0,129	0,521	-0,191	0,339
Tr. HF	-0,053	0,815	-0,008	0,973	-0,182	0,455	-0,171	0,447	0,332	0,131

[*] Statistički značajno ($p < 0,05$).

[†, ‡]Pearsonov *r* i Spearmanov ρ koeficijent korelacije, prema distribuciji podataka.

Ujednačenost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom.

TT_3: ukupni trijodtironin [nmol/L], fT_3: slobodni trijodtironin [pmol/L], fT_4: slobodni tiroksin [pmol/L], TT_4: ukupni tiroksin [nmol/L], TSH: tireotropni hormon [mIU/L], LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke (%), LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke [cm], LAd: dijametar lijevog atrija [cm], DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska [ms], TR: trikuspidna regurgitacija [m/s], NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid [pmol/L], NYHA: New York Heart Association, Tr. HF: trajanje srčanog zatajenja (mjeseci).

4.2.2. Multivarijatna analiza

Multivarijatnom regresijskom analizom potvrđene su linearne povezanosti TT_3 i nižeg NYHA razreda u žena (Tablica 17) te TT_3 i fT_3 i pokazatelja DF u muškaraca (Tablice 17 i 18). Također, fT_3 je u muškaraca pokazao dodatnu povezanost s nižom prosječnom vrijednosti LVDd, koja je u univarijatnoj analizi bila granična, te održanu povezanost sa serumskom razinom NT-proBNP-a (Tablica 18). Povezanost fT_4 (β = 0,418, p = 0,010) i TSH (β = -0,397, p = 0,019) sa stupnjem LVDD u žena bila je prisutna i u multivarijatnoj analizi. Nakon prilagodbe za dob, TT_4 nije pokazao povezanost s NYHA razredom niti u muškaraca niti u žena. U muškaraca nije bilo značajne povezanosti između TSH i bilo kojeg parametra HF-a.

Tablica 17. Multivarijatna regresijska analiza prediktivne povezanosti razine TT_3 i dobi s parametrima srčanog zatajenja.

		Žene; *n*=38		Muškarci; *n*=32	
		β †	*p*	β	*p*
LVEF (%)	dob	0,029	0,883	0,071	0,703
	TT_3	0,146	0,465	0,019	0,920
LVDD	dob	0,112	0,573	0,169	0,334
	TT_3	0,186	0,350	-0,332	0,064
LVDd [cm]	dob	-0,001	0,997	-0,298	0,090
	TT_3	-0,090	0,654	-0,288	0,101
LAd [cm]	dob	0,259	0,189	-0,002	0,993
	TT_3	0,206	0,295	-0,321	0,078
E/A	dob	0,155	0,436	0,033	0,848
	TT_3	0,075	0,705	-0,417	0,020*
E/e’	dob	0,213	0,284	0,227	0,111
	TT_3	0,126	0,523	-0,623	<0,001*
DT [ms]	dob	0,122	0,543	-0,068	0,639
	TT_3	0,044	0,826	0,629	<0,001*
TR [m/s]	dob	0,226	0,251	0,175	0,346
	TT_3	0,022	0,910	0,070	0,706
NT-proBNP [pmol/L]	dob	0,328	0,091	0,052	0,778
	TT_3	0,032	0,868	-0,211	0,255
NYHA razred	dob	0,267	0,107	0,321	0,079
	TT_3	-0,397	0,019*	0,037	0,836
Trajanje HF-a (mjeseci)	dob	-0,112	0,610	0,159	0,405
	TT_3	-0,090	0,684	0,327	0,094

* Statistički značajno (p<0,05).

†, ‡ β i *p*-vrijednost dobivene su multiplom regresijskom analizom.

TT_3: ukupni trijodtironin [nmol/L], LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke, LAd: dijametar lijevog atrija, DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska, TR: trikuspidna regurgitacija, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, NYHA: New York Heart Association.

Tablica 18. Multivarijatna regresijska analiza prediktivne povezanosti razine fT_3 i dobi s parametrima srčanog zatajenja.

		Žene; *n*=38		Muškarci; *n*=32	
		β [†]	*p*	β	*p*
LVEF (%)	dob	0,068	0,702	0,071	0,710
	fT_3	0,305	0,089	-0,001	0,995
LVDD	dob	-0,020	0,913	0,106	0,526
	fT_3	-0,091	0,621	-0,444	0,012*
LVDd [cm]	dob	-0,004	0,983	-0,352	0,042*
	fT_3	-0,133	0,466	-0,387	0,026*
LAd [cm]	dob	0,137	0,452	-0,041	0,823
	fT_3	-0,037	0,837	-0,302	0,104
E/A	dob	0,071	0,694	-0,033	0,842
	fT_3	-0,118	0,517	-0,483	0,007*
E/e’	dob	0,133	0,467	0,137	0,314
	fT_3	-0,037	0,840	-0,668	<0,001*
DT [ms]	dob	0,168	0,355	0,027	0,843
	fT_3	0,183	0,313	0,701	<0,001*
TR [m/s]	dob	0,092	0,589	0,167	0,374
	fT_3	-0,325	0,064	-0,029	0,878
NT-proBNP [pmol/L]	dob	0,223	0,195	-0,013	0,939
	fT_3	-0,234	0,174	-0,430	0,017*
NYHA razred	dob	0,442	0,009*	0,328	0,076
	fT_3	-0,091	0,573	0,053	0,767
Trajanje HF-a (mjeseci)	dob	-0,085	0,665	0,181	0,369
	fT_3	-0,063	0,747	0,222	0,273

* Statistički značajno (p<0,05).
†, ‡ β i *p*-vrijednost dobivene su multiplom regresijskom analizom.
fT_3: slobodni trijodtironin [pmol/L], LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, LVDD: dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, LVDd: dijastolički dijametar lijeve klijetke, LAd: dijametar lijevog atrija, DT: deceleracijsko vrijeme preko mitralnog zaliska, TR: trikuspidna regurgitacija, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid, NYHA: New York Heart Association.

5. RASPRAVA

HF je složen klinički sindrom s višestrukim uzročnim i patofiziološkim mehanizmima u kojem dolazi do brojnih promjena srčane funkcije, ali i funkcije drugih organskih sustava (2, 3). U tom kontekstu, promjene serumskih razina TH predstavljaju važan čimbenik u prilagodbi na poremećenu srčanu funkciju (132). Zabilježene su mnoge spolne različitosti koje upućuju na spolno specifičan odgovor srca na povećane hemodinamske zahtjeve organizma (156, 157). Prema dosadašnjim spoznajama, spolne razlike u regulaciji, sintezi, transportu i tkivnoj distribuciji TH upućuju na mogućnost da su i njihovi učinci u HF-u različiti između muškaraca i žena. (158-161).

U kvalifikacijskom radu ispitali smo odnos cirkulirajućih TH i parametara srčane funkcije u muškaraca s HF-om, uzimajući u obzir značajnu i od prije dobro utvrđenu ulogu testosterona. U dodatnom istraživanju detaljnije su istraženi ehokardiografski pokazatelji DF te je zasebno istražen utjecaj TH na parametre HF-a u muškaraca i žena. Rezultati provedenih istraživanja ukazuju da bi različiti TH mogli igrati različitu ulogu u muškaraca i žena u složenoj patofiziologiji funkcije srca u okviru HF-a.

5.1. Serumske razine hormona štitnjače i pokazatelji srčane funkcije

5.1.1. Muškarci

U muškaraca s HF-om, TT_3 i fT_3 pokazali su najsnažniju povezanost s kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim parametrima HF-a, neovisno o drugim važnim kliničkim čimbenicima. Viši TT_3 bio je jedini neovisni prediktor blaže LVDD i niže serumske razine NT-proBNP-a u kvalifikacijskom radu. U dodatnom istraživanju, TT_3 i fT_3 su također bili negativni prediktori stupnja LVDD, omjera E/A i E/e' te serumskog NT-proBNP-a. Ove korelacije ukazuju na povezanost viših serumskih vrijednosti TT_3 i fT_3 s povoljnijim tijekom HF-a u muškaraca.

TT_3 je u jednom ranijem prospektivnom istraživanju provedenom na izvanbolničkim ispitanicima s HFpEF-om pokazao negativnu prediktivnu povezanost s LVDD i serumskom razinom NT-proBNP-a (135). U drugom istraživanju provedenom na više od 20000 ispitanika koji nisu imali HF, TT_3 je bio neovisno negativno povezan sa stupnjem LVDD te E/A i E/e' omjerom (136). Dvije eksperimentalne studije koje su istraživale učinke T_3 suplementacije također su ukazale na korelaciju između serumske razine T_3 i NT-proBNP-a (162), kao i na povezanost T_3 s poboljšanjem DF (163). Navedeno odgovara korelacijama dobivenim u našim istraživanjima.

U kvalifikacijskom radu, TT_3 je bio pozitivan, a fT_3 negativan prediktor LVEF. U muškaraca u dodatnom istraživanju opažen je sličan trend, no nije bilo statistički značajne povezanosti između TT_3 ili fT_3 s LVEF. Vjerojatni razlog tome je značajno manji broj bolesnika u našem dodatnom istraživanju, zbog čega se nije mogla postići statistička značajnost. Prema ranijoj studiji, u ispitanika sa spužvastom kardiomiopatijom vrijednosti fT_3 pokazale su jaču povezanost s nepovoljnim ishodima u bolesnika s nižim vrijednostima LVEF i većim promjerom LA (164). Druga studija pokazala je negativnu linearnu povezanost između fT_3 i LVEF isključivo u skupini bolesnika s nižim vrijednostima LVEF (165). Navedeni ishodi upućuju da povezanost T_3 i srčanih parametara može, između ostalog, ovisiti i o stupnju srčane bolesti.

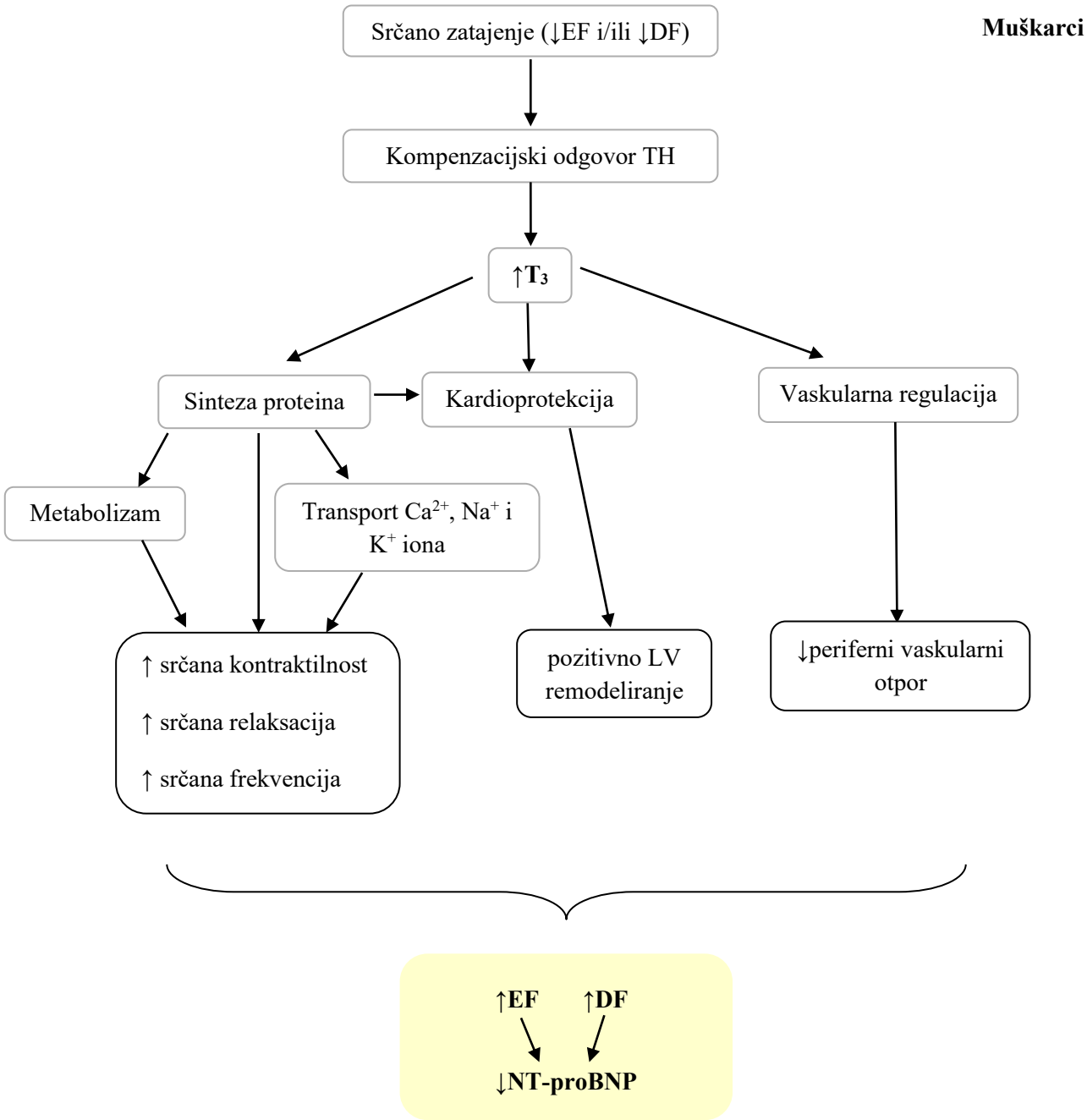
Naši rezultati upućuju na činjenicu da muškarci smanjenu srčanu funkciju u HF-u kompenziraju povećanjem serumskih koncentracija TT_3 i fT_3 (Slika 4). Taj se učinak može objasniti dobro poznatim mehanizmima djelovanja T_3 na krvožilni sustav, uključujući regulaciju sinteze proteina, energetskog metabolizma, ionskog transporta i vaskularne funkcije.

T_3 je aktivni oblik TH i jedini koji ostvaruje izravne genomske učinke u krvožilnom sustavu (95). Regulira ekspresiju proteina u kardiomiocitima poticanjem ili inhibicijom transkripcije specifičnih gena (95, 97), ali djeluje i negenomskim, posttranskripcijskim mehanizmima (125). Na taj način modulira razine specifičnih enzima i staničnih regulatornih proteina (95).

T_3 promiče stvaranje brzih α lanaca miozina, a inhibira proizvodnju sporih β lanaca (95, 97). Regulacijom sinteze proteina T_3 utječe i na ionski transport i metabolizam (95, 123). T_3 potiče stvaranje natrij-kalij pumpe, voltažnih kalijevih kanala, kalcijske pumpe sarkoplazmatskog retikuluma te β-adrenergičkih receptora (95). Povećanom ekspresijom proteina uključenih u metabolizam i poticanjem mitohondrijske biogeneze i respiracije, T_3 povisuje bazalni metabolizam i pojačava termogenezu (95, 166). Dodatno, modulira lipidni i ugljikohidratni metabolizam (166). Djelovanjem na sintezu proteina, transport iona i energetski metabolizam, T_3 podržava srčanu kontrakciju, relaksaciju i frekvenciju (95, 97). Ovi učinci posredovani su navedenim promjenama u regulaciji kalcija u stanici, ekspresiji kontraktilnih proteina i β-adrenergičkoj signalizaciji (95, 97).

Osim toga, T_3 ima i kardioprotektivne učinke, uključujući aktivaciju signalnih puteva koji potiču preživljavanje stanice i zaštitu mitohondrijske funkcije (130). Također, modulira upalne procese, potiče neoangiogenezu i regulira aktivnost metaloproteinaza, što pridonosi povoljnijem remodeliranju LV (130, 131).

T_3 regulira i vaskularni tonus djelovanjem na glatke mišićne stanice, ionske kanale i sintezu dušikovog oksida (126-128), što rezultira smanjenjem perifernog vaskularnog otpora (95, 97). Dodatno, djeluje na endotel te potiče vaskularnu obnovu (129).



Slika 4. Predloženi mehanizmi kompenzacijskog odgovora hormona štitnjače u srčanom zatajenju u muškaraca. EF: ejekcijska frakcija, DF: dijastolička funkcija, TH: hormoni štitnjače, T_3: trijodtironin, NT-proBNP: N-terminalni pro-B natriuretski peptid.

Testosteron također pokazuje važan utjecaj na srčanu funkciju koji je vjerojatno neovisan o djelovanju TH (78, 81). Pospješuje sintezu proteina i rast kardiomiocita, regulira adrenoreceptore i srčano remodeliranje te djeluje vazodilatacijski (78, 79). U HF-u testosteron prvenstveno djeluje na vaskulaturu, potičući perifernu vazodilataciju i smanjenje *afterloada* te dilataciju koronarnih krvnih žila i poboljšanje miokardne oksigenacije (78). U prethodnim istraživanjima, u muških bolesnika s HF-om koji nisu bili pretili testosteron je bio neovisni prediktor nižeg stupnja LVDD, niže serumske razine NT-proBNP-a i nižeg NYHA razreda (82-84). U kohortnoj studiji koja je uključivala 857 zdravih muških ispitanika, testosteron je bio neovisno negativno povezan s omjerom E/e' i volumenom LA (81).

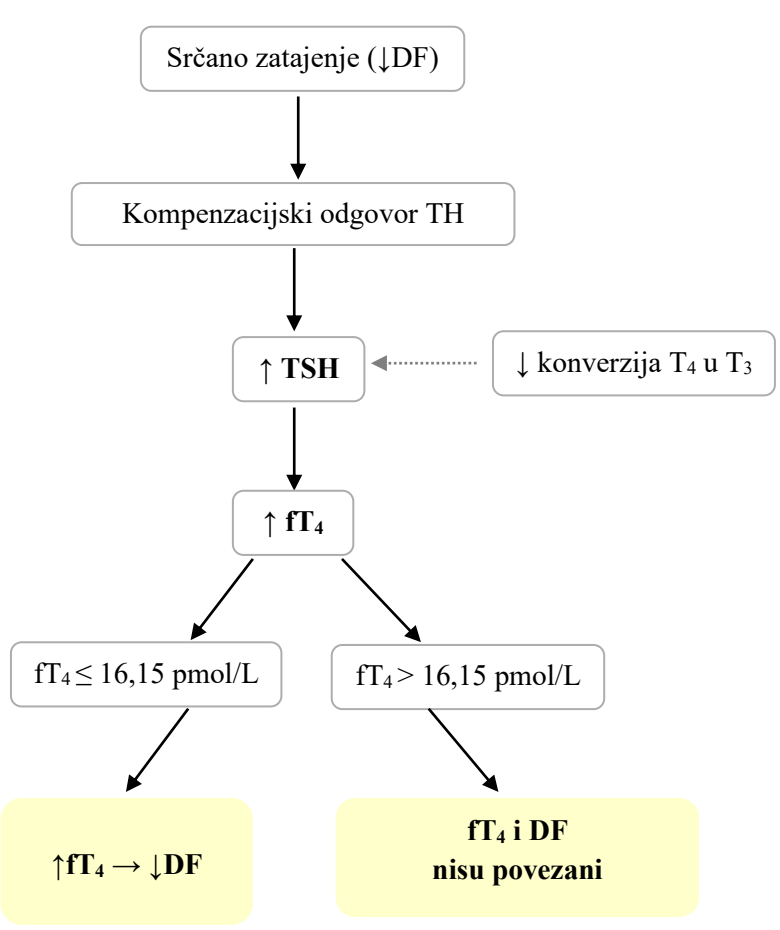
U kvalifikacijskom radu, serumska razina ukupnog testosterona u muškaraca bila je neovisno pozitivno povezana s LVEF i trajanjem HF-a, a negativno sa stupnjem LVDD i serumskim NT-proBNP-om. Povezanosti su bile slične prirode i jakosti kao one zabilježene za TT_3. Navedeni rezultati pokazuju istu prirodu povezanosti kao prethodno provedena istraživanja, osim što do sada nije utvrđena značajna korelacija serumskih vrijednosti testosterona i LVEF u muškaraca s HF-om (80). Jedan od važnih razloga nekonzistentnih rezultata glede povezanosti testosterona s LVEF može biti u tome što nijedna od tih studija, za razliku od naše, nije istovremeno uključivala kontrolu za razine TH. Također, ranije studije nisu u svojim multivarijatnim analizama uključivale toliki broj značajnih kliničkih varijabli u istraživanju ovih povezanosti. Naše istraživanje ukazuje na neovisnu i istovremenu povezanost svih navedenih hormona na parametre HF-a, što značajno otežava istraživanje njihovog samostalnog djelovanja u stvarnim kliničkim uvjetima.

5.1.2. Žene

U žena u našem dodatnom istraživanju, neovisni pokazatelji parametara HF-a razlikovali su se u odnosu na muškarce. U tom smislu, najznačajniji su bili fT_4 i TSH. Utvrđeno je da je fT_4 u žena bio neovisni prediktor višeg, a TSH nižeg stupnja LVDD. TT_3 je pokazao neovisnu negativnu korelaciju samo s NYHA razredom, dok fT_3 nije neovisno korelirao s parametrima HF-a.

U dosadašnjim istraživanjima korelacije parametara HF-a s T_4 i TSH bile su rjeđe prisutne od onih s T_3 i uglavnom su postojale u univarijatnim analizama (135, 137). U sustavnom pregledu s meta-analizom, povezanost fT_4 s kardiovaskularnim bolestima i smrtnošću imala je oblik J-krivulje (167). U jednom izvornom istraživanju prikazano je da je u bolesnika s teškom bolesti srčanih zalistaka fT_4 bio povezan s ozbiljnijim kliničkim tijekom i dužim vremenom hospitalizacije samo u bolesnika mlađih od 53 godine (168). Iz navedenog možemo zaključiti da je odnos između fT_4 i srčanih pokazatelja teže razabrati u složenim kliničkim okvirima.

Stoga smo u dodatnoj analizi podijelili bolesnice u dvije jednake skupine prema serumskim razinama fT_4. U skupini s nižim serumskim razinama fT_4 (≤16,15 pmol/L) dokazana je značajna povezanost fT_4 s težim stupnjem LVDD, dok je u skupini s višim serumskim razinama fT_4 (>16,15 pmol/L) navedena korelacija izostala. Dobiveni rezultati mogu upućivati na kompenzacijski odgovor putem TSH, kojim se pokušava nadoknaditi slabija konverzija T_4 u T_3 u žena (158) (Slika 5). U tom scenariju, povišenje razine TSH mogao bi biti pokušaj povišenja ukupne količine T_3 koja se ne može dobiti konverzijom T_4 u T_3. Pri tome, fT_4 bio bi odraz sveukupno povećane razine T_4. Moguće je da zbog malog broja ispitanica nije dokazana statistički značajna negativna korelacija serumske razine fT_4 i stupnja LVDD u ovoj skupini.



Slika 5. Predloženi mehanizmi kompenzacijskog odgovora hormona štitnjače u srčanom zatajenju u žena. DF: dijastolička funkcija, TSH: tireotropni hormon, T_4: tiroksin, fT_4: slobodni tiroksin.

Brojna eksperimentalna i klinička istraživanja ukazuju na postojanje spolnih razlika u morfološkoj i funkcijskoj adaptaciji srca na fiziološki i patološki stres (156, 157). Utvrđeno je i kako žene s jednakim srčano-žilnim rizičnim čimbenicima imaju veći rizik razvoja srčane bolesti od muškaraca, što upućuje na spolno uvjetovane razlike u odgovoru na iste uzročnike. Muškarci češće razvijaju hipertrofičnu remodelaciju i redukciju sistoličke funkcije, dok je u žena prisutno ekscentrično remodeliranje i pogoršanje DF (156). Navedene strukturne promjene odgovaraju dominantnim oblicima HF-a koji se pronalaze u muškaraca i žena, HFrEF-u i HFpEF-u (68, 169).

Muškarci i žene pokazuju sustavne razlike u metabolizmu i učinku TH u tkivima, kao i u njihovim promjenama tijekom starenja (158-161). U muškaraca su u nekim populacijskim studijama zabilježene više serumske razine fT_3 te viši omjeri T_3/T_4 u usporedbi sa ženama, što može upućivati na moguće razlike u perifernoj konverziji TH (158, 160). Rizični čimbenici poput teške akutne ili kronične bolesti, sistemske upale i proteinsko-energetske malnutricije povezani su sa smanjenom perifernom konverzijom TH (99-101), pri čemu neka istraživanja upućuju na veću osjetljivost u žena (158). Tijekom starenja dolazi do spolno specifičnih promjena u razinama TH, pri čemu se u muškaraca koncentracije fT_3 i fT_4 smanjuju s dobi, dok u žena ostaju relativno stabilne (158-161). Razina TSH raste s dobi u oba spola, no u žena se, pri usporedivim koncentracijama fT4, bilježe više vrijednosti TSH u odnosu na muškarce, što upućuje na moguće spolne razlike u regulaciji osi štitnjače (158, 161).

U kontekstu HF-a, učinci TH na mitohondrije vjerojatno predstavljaju jedan od temeljnih mehanizama njihovog djelovanja na srčanu funkciju (170). Među TH, T_3 pokazuje najveći biološki učinak na ove procese (171). U HF-u početno dolazi do prilagodbe energijskog metabolizma, no, u uvjetima hipoksije, glukoza se sve više razgrađuje anaerobno, uz smanjenu proizvodnju ATP-a i nakupljanje laktata (172). Energijski deficit i acidoza dovode do poremećaja rada energetski ovisnih membranskih pumpi i kanala te poremećaja sistoličko-dijastoličke funkcije (172). Poremećenom proizvodnjom energije, disregulacijom prometa kalcija i drugih iona, proteotoksičnim okruženjem i sudjelovanjem u smrti stanice disfunkcija mitohondrija vodi u začarani krug sve većeg pogoršanja srčane funkcije (172).

Zabilježene su spolne razlike u broju, funkciji i antioksidativnom kapacitetu mitohondrija (173). Ove razlike mogu biti posredovane dobi, komorbiditetima, spolnim hormonima, a potencijalno i razlikama u dostupnosti i djelovanju T_3 (170, 173). Jedna eksperimentalna studija pokazala je da su u štakorskom modelu HFpEF-a uzrokovanog kombinacijom metaboličkih i vaskularnih stresora ženke imale nižu razinu mitohondrijske DNK u odnosu na mužjake, što je bilo praćeno većim vrijednostima omjera E/A i E/e' (174). Gonadektomijom je došlo do preokreta, smanjio se broj

mitohondrijske DNK i pogoršala DF u muškog spola, dok je u ženskog spola došlo do povećanja broja mitohondrija i poboljšanja DF. Autori ove studije ukazuju na mogućnost da je upravo ovaj mehanizam, između ostalog, zaslužan za veću prevalenciju HFpEF-a u žena (174). Također, na primjeru ove studije vidljivo je kako slabiji rad mitohondrija dovodi do LVDD i pojave HFpEF-a.

Poremećaj TH može dovesti do poremećaja mitohondrija i drugih važnih funkcija kardiomiocita, što složenom korelacijom s dobi, spolnim hormonima, komorbiditetima i drugim kliničkim čimbenicima može doprinijeti spolno različitim patofiziološkim mehanizmima u HF-u. Ove razlike su vrlo kompleksne, djeluju na više razina i ovise o multiplim čimbenicima. Sve navedeno ukazuje na potrebu daljnjeg istraživanja utjecaja spolnih hormona i TH u HF-u, kako u pretkliničkim, tako i u kliničkim studijama.

5.2. Snage i ograničenja istraživanja

Snaga ovog istraživanja jest u strogim kriterijima isključivanja čime se spriječio utjecaj brojnih čimbenika koji mogu utjecati na metabolizam TH. Ispitivane su sve podvrste TH uz podjelu bolesnika s obzirom na spol. Napravljena je i ekstenzivna podanaliza međusobnih povezanosti TH, omjera TH te korelacije TH s različitim ehokardiografskim parametrima sistoličke i dijastoličke funkcije u bolesnika s normalnim CRP-om. Navedeni su brojni klinički parametri uključenih bolesnika te je analizirana uska populacija precizno definirana detaljnim kriterijima uključenja i isključenja. Korištena je multivarijatna analiza koja daje uvid u povezanosti TH s parametrima HF-a neovisne o drugim važnim kliničkim čimbenicima. Posebno je važno što je među tim varijablama u muškaraca bila i serumska razina testosterona, koji je potvrđeno ključan faktor DF u muškaraca.

U ograničenja ovih istraživanja spada nemogućnost zaključivanja o uzročno-posljedičnim vezama zbog toga što se radi o opservacijskim presječnim studijama. Zabilježena je samo jedna vrijednost pojedinog TH, bez uvida u dinamiku njihovih razina koja bi dodatno ukazala na prognozu i značenje dobivenih vrijednosti. Također, nismo prikupljali podatke o etiologiji HF-a uključenih bolesnika. Premda su korištene jednake smjernice i isti ultrazvučni aparat, moguća je i mjerna pristranost budući da ehokardiografske pretrage nije izvodila jedna osoba. Budući da je korišten uski populacijski uzorak, otežana je generalizacija dobivenih rezultata, a dodatan ograničavajući faktor je i činjenica da je u dodatno istraživanje uključen mali broj ispitanika. Također, nismo kontrolirali razinu spolnih hormona u žena, što se prvenstveno odnosi na moguću povezanost estrogena sa srčanom funkcijom.

6. ZAKLJUČCI

1. TT_3 i fT_3 pokazali su najsnažniju povezanost s kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim parametrima HF-a u muškaraca.

2. TT_3 i fT_3 bili su negativni prediktori stupnja LVDD, omjera E/A i E/e' i serumskog NT-proBNP-a u muškaraca.

3. TT_3 je bio pozitivan, a fT_3 negativan prediktor LVEF u muškaraca.

4. U muškaraca, serumska razina ukupnog testosterona pokazala je značajne neovisne povezanosti s LVEF, stupnjem LVDD i razinom NT-proBNP-a; te su povezanosti bile slične prirode i jačine kao one zabilježene za TT_3.

5. U žena, fT_4 je bio neovisni prediktor višeg, a TSH nižeg stupnja LVDD.

6. TT_3 je u žena pokazao neovisnu negativnu korelaciju s NYHA razredom, dok fT_3 nije neovisno korelirao s parametrima HF-a.

7. U žena s $fT_4 \leq 16{,}15$ pmol/L potvrđena je pozitivna korelacija između fT_4 i stupnja LVDD, dok u žena s $fT_4 > 16{,}15$ pmol/L nije bilo statistički značajne povezanosti fT_4 i stupnja LVDD.

Ovo istraživanje daje nov i specifičan uvid u prirodu i jačinu povezanosti pojedinih TH i parametara HF-a. Riječ je o složenoj kliničkoj međuovisnosti na koju utječe niz čimbenika. Utvrđena je razlika u povezanosti TH i kardioloških pokazatelja HF-a između muškaraca i žena. U muškaraca se T_3 izdvojio kao primarni marker srčane funkcije, dok su u žena najznačajniju ulogu imali T_4 i TSH. Razlike su, osim spolno, potencijalno uzrokovane razlikama u početnim karakteristikama bolesnika, stupnju bolesti i ostalim relevantnim kliničkim čimbenicima u stvarnim uvjetima života. Dobiveni rezultati ukazuju na potrebu dodatnog razjašnjenja uloge T_3, kako u pogledu njegove serumske koncentracije, tako i u kontekstu indicirane nadomjesne terapije, osobito u odnosu na njezin učinak na srčane parametre. U žena je potrebno dodatno objasniti ulogu fT_4 i TSH, uključujući ispitivanje učinaka nadomjesne terapije levotiroksinom na parametre HF-a. Naše istraživanje također ukazuje na mogućnost da razlike u metabolizmu TH, uz mitohondrijsku aktivnost kao ključni posredni mehanizam, predstavljaju jedan od čimbenika koji pridonosi većoj učestalosti HFpEF-a u žena. Neophodno je uskladiti pretkliničke i kliničke pristupe kako bi se mehanizmi na razini stanice povezali s učincima na razini organizma i potencijalno prenijeli u ciljanu kliničku primjenu.

7. LITERATURA

1. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of heart failure. U: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, urednici. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 11. izd. Philadelphia, SAD: Elsevier; 2019. str. 442-61.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, i sur. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021;23:352-80.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i sur. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.
4. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14:30-8.
5. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118:3272-87.
6. Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J. Global epidemiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024;21:717-34.
7. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1789-858.
8. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, i sur. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. Circ Heart Fail. 2017;10:e003875.
9. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, i sur. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50:768-77.

10. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, i sur. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. Eur J Prev Cardiol. 2021;28:1682-90.
11. Felker GM, Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure. U: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, urednici. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 11. izd. Philadelphia, SAD: Elsevier; 2019. str. 462-89.
12. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, i sur. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1574-85.
13. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, i sur. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. Card Fail Rev. 2019;5:140-6.
14. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right ventricular failure. N Engl J Med. 2023;388:1111-25.
15. Hahn RT. Tricuspid regurgitation. N Engl J Med. 2023;388:1876-91.
16. Iglesias-Garriz I, Olalla-Gómez C, Garrote C, López-Benito M, Martín J, Alonso D, i sur. Contribution of right ventricular dysfunction to heart failure mortality: a meta-analysis. Rev Cardiovasc Med. 2012;13:e62-9.
17. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, Geelhoed B, i sur. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2016;18:1472-87.
18. Donald M. Bers BAB. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. U: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, urednici. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 11. izd. Philadelphia, SAD: Elsevier; 2019. str. 418-41.
19. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. Annu Rev Physiol. 2008;70:23-49.
20. Bers DM. Excitation-contraction coupling. U: *Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force.* 2. izd. Maywood, SAD: Springer Science+Business Media Dordrecht; 2001. str. 203-44.
21. Marzlin N, Hays AG, Peters M, Kaminski A, Roemer S, O'Leary P, i sur. Myocardial work in echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2023;16:e014419.

22. Paul M, Pinto YM, Schunkert H, Ganten D, Böhm M. Activation of the renin-angiotensin system in heart failure and hypertrophy--studies in human hearts and transgenic rats. Eur Heart J. 1994;15:63-7.
23. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. J Am Coll Cardiol. 2009;54:375-85.
24. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:373-85.
25. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J. 2014;35:419-25.
26. Haudek SB, Taffet GE, Schneider MD, Mann DL. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways. J Clin Invest. 2007;117:2692-701.
27. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. Antioxid Redox Signal. 2013;18:1078-99.
28. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:1552-62.
29. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, i sur. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149:209-16.
30. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, i sur. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22:1315-41.
31. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, i sur. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21:715-31.
32. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol. 2014;176:611-7.
33. Leeson P, Monteiro C, Augustine D, Becher H. Transthoracic anatomy and pathology: chambers and vessels. U: Leeson P, Monteiro C, Augustine D, Becher H, urednici. *Echocardiography*. 3. izd. Oxford, UK: Oxford University Press; 2020. str. 128-97.

34. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:1-39.e14.
35. Cosyns B, Edvardsen T, Hristova K, Kim HK. Left ventricle: systolic function. U: Lancellotti P, Zamorano JL, Habib G, Badano L, urednici. *The EACVI textbook of echocardiography*. 2. izd. Oxford, UK: Oxford University Press; 2017. str. 131-46.
36. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA, i sur. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function: comparison between ejection fraction and strain. J Am Coll Cardiol. 2017;70:942-54.
37. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, Anderson B, Billick K, Derumeaux G, i sur. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update From the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2025;38:537-69.
38. Smiseth OA, Galderisi M, Oh JK. Left ventricle: diastolic function. U: Lancellotti P, Zamorano JL, Habib G, Badano L, urednici. *The EACVI textbook of echocardiography*. 2. izd. Oxford, UK: Oxford University Press; 2017. str. 147-61.
39. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, i sur. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:277-314.
40. Robinson S, Ring L, Oxborough D, Harkness A, Bennett S, Rana B, i sur. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography. Echo Res Pract. 2024;11:16.
41. Inoue K, Khan FH, Remme EW, Ohte N, García-Izquierdo E, Chetrit M, i sur. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;23:61-70.
42. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, i sur. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. Eur J Heart Fail. 2018;20:345-54.
43. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, i sur. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019;380:539-48.

44. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-7.
45. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.
46. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, i sur. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail. 2019;21:337-41.
47. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, i sur. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396:819-29.
48. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, i sur. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022;387:1089-98.
49. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i sur. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44:3627-39.
50. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, i sur. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18:613-25.
51. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, i sur. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-6.
52. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, i sur. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1938-45.
53. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J. 2015;36:1831-8.
54. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, i sur. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382:1883-93.
55. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, i sur. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351:2049-57.

56. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, i sur. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383:2219-29.
57. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, i sur. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385:2252-63.
58. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, i sur. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2024;391:1475-85.
59. Pabon MA, Vardeny O, Vaduganathan M, Desai AS, Claggett BL, Kulac IJ, i sur. Finerenone in heart failure with improved ejection fraction: the FINEARTS-HF randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2025;10:740-5.
60. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, i sur. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44:4043-140.
61. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, i sur. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:653-62.
62. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, i sur. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. JACC Heart Fail. 2014;2:623-9.
63. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, i sur. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1216-27.
64. Farrero M, Bellumkonda L, Gómez Otero I, Díaz Molina B. Sex and heart Failure treatment prescription and adherence. Front Cardiovasc Med. 2021;8:630141.
65. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, i sur. Sex differences in heart failure. Eur Heart J. 2019;40:3859-68c.
66. Appelman Y, Gulati M, Roeters van Lennep JE, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Cardiovascular disease in women: traditional and sex-specific risk factors. Eur Heart J. 2025:ehaf1001.
67. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, i sur. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002;4:531-9.

68. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Strömberg A, Faxén UL, Rosano GMC, i sur. Sex-based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications. JACC Heart Fail. 2019;7:505-15.
69. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G. The influence of sex on left ventricular remodeling in arterial hypertension. Heart Fail Rev. 2019;24:905-14.
70. Kaur G, Lau E. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction: from traditional risk factors to sex-specific risk factors. Womens Health (Lond). 2022;18:17455057221140209.
71. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62:263-71.
72. Sabbatini AR, Kararigas G. Menopause-related estrogen decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020;75:1074-82.
73. Lam CS, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, i sur. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2011;58:618-26.
74. Murphy E, Steenbergen C. Cardioprotection in females: a role for nitric oxide and altered gene expression. Heart Fail Rev. 2007;12:293-300.
75. Gersh FL, O'Keefe JH, Lavie CJ, Henry BM. The renin-angiotensin-aldosterone system in postmenopausal women: the promise of hormone therapy. Mayo Clin Proc. 2021;96:3130-41.
76. Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011;20:133-8.
77. Vrbanec D. Poremećaji funkcije štitnjače. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. *Patofiziologija*. 7. izd. Zagreb, RH: Medicinska naklada; 2011. str. 366-70.
78. Bušić Ž, Čulić V. Central and peripheral testosterone effects in men with heart failure: an approach for cardiovascular research. World J Cardiol. 2015;7:504-10.
79. Čulić V. Androgens in cardiac fibrosis and other cardiovascular mechanisms. Int J Cardiol. 2015;179:190-2.
80. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA, i sur. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. Circ Heart Fail. 2012;5:315-21.
81. Yeo Y, Park SW, Lee SC, Song YM. The relationship between serum sex hormone and cardiac echocardiographic findings in healthy men. Sci Rep. 2022;12:12787.
82. Čulić V, Bušić Ž. Testosterone levels and heart failure in obese and non-obese men. Int J Cardiol. 2014;176:1163-6.

83. Čulić V, Bušić Ž. Severity of acute heart failure in men according to diabetes mellitus: the role of testosterone and renal dysfunction. Int J Cardiol. 2013;168:5039-41.
84. Čulić V, Bušić Ž, Bušić M. Circulating sex hormones, alcohol consumption and echocardiographic parameters of cardiac function in men with heart failure. Int J Cardiol. 2016;224:245-51.
85. Walsh MN, Jessup M, Lindenfeld J. Women with heart failure: unheard, untreated, and unstudied. J Am Coll Cardiol. 2019;73:41-3.
86. Rivera FB, Magalong JV, Bantayan NRB, Tesoro N, Milan MJ, Purewal V, i sur. Participation of women in cardiovascular trials from 2017 to 2023: a aystematic review. JAMA Netw Open. 2025;8:e2529104.
87. Burgess S, Zaman S, Towns C, Coylewright M, Cader FA. The under-representation of women in cardiovascular clinical trials: state-of-the-art review and ethical considerations. Am Heart J. 2025;282:81-92.
88. Reza N, Gruen J, Bozkurt B. Representation of women in heart failure clinical trials: Barriers to enrollment and strategies to close the gap. Am Heart J Plus. 2022;13.
89. Draper CF, Duisters K, Weger B, Chakrabarti A, Harms AC, Brennan L, i sur. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. Sci Rep. 2018;8:14568.
90. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, i sur. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart J. 2008;29:2669-80.
91. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, i sur. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.
92. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, i sur. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. Circulation. 2020;141:338-51.
93. Vrkljan M. Bolesti štitnjače. U: Ivančević Ž, Tonkić A, Štimac D, Vrkljan M, Delić-Brkljačić D, Altabas K, Novak S, Budinčević H, urednici. *Harrison principi interne medicine priručnik.* 4. izd. Split, RH: Placebo; 2019. str. 886-95.
94. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Thyroid gland physiology and testing. U: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, urednici. *Harrison's principles of internal medicine*. 20. izd. New York, SAD: McGraw-Hill Education; 2018. str. 2692-8.
95. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, i sur. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1781-96.
96. Burch HB. Drug effects on the thyroid. N Engl J Med. 2019;381:749-61.

97. Klein I, Biondi B. Endocrine disorders and cardiovascular disease. U: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, urednici. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 11. izd. Philadelphia, SAD: Elsevier; 2019. str. 1813-21.
98. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2006;116:2571-9.
99. Schütz P, Bally M, Stanga Z, Keller U. Loss of appetite in acutely ill medical inpatients: physiological response or therapeutic target? Swiss Med Wkly. 2014;144:w13957.
100. Nicoloff JT, Fisher DA, Appleman MD, Jr. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. J Clin Invest. 1970;49:1922-9.
101. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. J Clin Invest. 2003;111:1409-21.
102. Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg JW, Visser WE, Kester MH, Visser TJ. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. Mol Endocrinol. 2008;22:1357-69.
103. Sandler B, Webb P, Apriletti JW, Huber BR, Togashi M, Cunha Lima ST, i sur. Thyroxine-thyroid hormone receptor interactions. J Biol Chem. 2004;279:55801-8.
104. Li T, Geng H, Wang Y, Wu Z, Yang S, Hu YQ. Causal association of thyroid signaling with C-reactive protein: a bidirectional mendelian randomization. Comput Math Methods Med. 2022;2022:8954606.
105. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol Invest. 2021;44:1597-607.
106. Moran C, Schoenmakers N, Halsall D, Oddy S, Lyons G, van den Berg S, i sur. Approach to the patient with raised thyroid hormones and nonsuppressed TSH. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109:1094-108.
107. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:745-57.
108. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15:453-64.
109. Ni W, Zhang M, Wang X, Li X, Wang Q, Wang Y, i sur. Age-specific serum thyrotropin reference range for the diagnosis of subclinical hypothyroidism and its association with lipid profiles in the elderly population. Sci Rep. 2022;12:20872.

110. Cappola AR, Auchus RJ, El-Hajj Fuleihan G, Handelsman DJ, Kalyani RR, McClung M, i sur. Hormones and aging: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108:1835-74.
111. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, i sur. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013;2:215-28.
112. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, i sur. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Arch Intern Med. 2012;172:799-809.
113. Rieben C, Segna D, da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE, i sur. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:4945-54.
114. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, i sur. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. Jama. 2015;313:2055-65.
115. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2015;4:149-63.
116. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, i sur. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010;375:132-40.
117. Vudu S, Behnke A. C-reactive protein levels in patients with autoimmune hypothyroidism before and after levothyroxine treatment. Cureus. 2023;15:e50848.
118. Tellechea ML. Meta-analytic evidence for increased low-grade systemic inflammation and oxidative stress in hypothyroid patients. Can levothyroxine replacement therapy mitigate the burden? Endocrine. 2021;72:62-71.
119. Koga M, Sugano Y, Ueda N, Nakashima Y, Shibata A, Nakayama T, i sur. Significance of non-thyroidal illness syndrome in patients with dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2017;38: ehx493.P6155.
120. Liu C, Xin Z, Hua L. Lower free triiodothyronine levels are associated with higher all-cause and cardiovascular mortality in people with diabetes-NHANES 2007-2012. Diabetes Res Clin Pract. 2023;202:110811.
121. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, i sur. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. Circ Heart Fail. 2018;11:e005266.
122. Zhang B, Peng W, Wang C, Li W, Xu Y. A low fT_3 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarctions. Intern Med. 2012;51:3009-15.

123. Vale C, Neves JS, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The role of thyroid hormones in heart failure. Cardiovasc Drugs Ther. 2019;33:179-88.
124. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. Heart Fail Rev. 2010;15:125-32.
125. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. Nat Rev Endocrinol. 2016;12:111-21.
126. Sara JD, Zhang M, Gharib H, Lerman LO, Lerman A. Hypothyroidism is associated with coronary endothelial dysfunction in women. J Am Heart Assoc. 2015;4:e002225.
127. Cai Y, Manio MM, Leung GP, Xu A, Tang EH, Vanhoutte PM. Thyroid hormone affects both endothelial and vascular smooth muscle cells in rat arteries. Eur J Pharmacol. 2015;747:18-28.
128. Carrillo-Sepúlveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, Carvalho MH, Tostes RC, Laurindo FR, i sur. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. Cardiovasc Res. 2010;85:560-70.
129. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. Metabolism. 2004;53:278-9.
130. Pingitore A, Nicolini G, Kusmic C, Iervasi G, Grigolini P, Forini F. Cardioprotection and thyroid hormones. Heart Fail Rev. 2016;21:391-9.
131. Ghose Roy S, Mishra S, Ghosh G, Bandyopadhyay A. Thyroid hormone induces myocardial matrix degradation by activating matrix metalloproteinase-1. Matrix Biol. 2007;26:269-79.
132. Wang B, Liu S, Li L, Yao Q, Song R, Shao X, i sur. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;226:1-10.
133. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, Anderson J, Johnson GW, Poole JE, i sur. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. JACC Heart Fail. 2013;1:48-55.
134. Qi X, Qiu L, Wang S, Chen X, Huang Q, Zhao Y, i sur. Non-thyroidal illness syndrome and the prognosis of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Endocr Connect. 2023;12:e230048.
135. Selvaraj S, Klein I, Danzi S, Akhter N, Bonow RO, Shah SJ. Association of serum triiodothyronine with B-type natriuretic peptide and severe left ventricular diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Am J Cardiol. 2012;110:234-9.
136. Jun JE, Kim TH, Kim SW, Chung JH, Kim JH, Lee YB, i sur. The association between TSH and thyroid hormones in the normal or subclinical dysfunction range with left ventricular diastolic dysfunction. Sci Rep. 2024;14:15169.

137. Takahashi H, Kashiwagi Y, Nagoshi T, Tanaka Y, Oi Y, Kimura H, i sur. Low triiodothyronine levels correlate with high B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure. Sci Rep. 2021;11:21865.
138. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with thyrotropin Levels: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2020;30:1695-709.
139. Kozdag G, Ural D, Vural A, Agacdiken A, Kahraman G, Sahin T, i sur. Relation between free triiodothyronine/free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2005;7:113-8.
140. Penna GC, Bensenor IM, Bianco AC, Ettleson MD. Thyroid hormone homeostasis in levothyroxine-treated patients: findings from ELSA-Brasil. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109:2504-12.
141. Dayan C, Panicker V. Management of hypothyroidism with combination thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3) hormone replacement in clinical practice: a review of suggested guidance. Thyroid Res. 2018;11:1.
142. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with "euthyroidism" in levothyroxine monotherapy? J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:4964-73.
143. Werneck de Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB, McAninch EA, Abdalla S, Wittmann G, i sur. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. J Clin Invest. 2015;125:769-81.
144. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Slavakis A, Selalmatzidou D, Poulasouchidou M, Katergari S, i sur. The effect of L-thyroxine substitution on lipid profile, glucose homeostasis, inflammation and coagulation in patients with subclinical hypothyroidism. Int J Clin Pract. 2014;68:857-63.
145. Razvi S. Novel uses of thyroid hormones in cardiovascular conditions. Endocrine. 2019;66:115-23.
146. Shi C, Bao Y, Chen X, Tian L. The effectiveness of thyroid hormone replacement therapy on heart failure and low-triiodothyronine syndrome: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocr Pract. 2022;28:1178-86.
147. Chen X, Bao Y, Shi C, Tian L. Effectiveness and safety of thyroid hormone therapy in patients with dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of RCTs. Am J Cardiovasc Drugs. 2022;22:647-56.
148. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, i sur. Acute effects of triiodothyronine (T_3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T_3

syndrome: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1351-8.

149. Amin A, Chitsazan M, Taghavi S, Ardeshiri M. Effects of triiodothyronine replacement therapy in patients with chronic stable heart failure and low-triiodothyronine syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. ESC Heart Fail. 2015;2:5-11.

150. Pingitore A, Mastorci F, Piaggi P, Aquaro GD, Molinaro S, Ravani M, i sur. Usefulness of triiodothyronine replacement therapy in patients with ST elevation myocardial infarction and borderline/reduced triiodothyronine levels (from the THIRST Study). Am J Cardiol. 2019;123:905-12.

151. Jabbar A, Ingoe L, Junejo S, Carey P, Addison C, Thomas H, i sur. Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. JAMA. 2020;324:249-58.

152. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, Delgiovane C, i sur. The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. Am J Med. 2020;133:848-56.e5.

153. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, Silva-Pereira C, Albino-Teixeira A, Sousa T. Inflammation in human heart failure: major mediators and therapeutic targets. Front Physiol. 2021;12:746494.

154. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. J Biol Chem. 2004;279:48487-90.

155. ClinCalc.com [Internet]. Sample size calculator [ažurirano 23. lipnja 2024.; citirano 01. lipnja 2025.]. Dostupno na: https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx

156. Lasocka-Koriat Z, Lewicka-Potocka Z, Kaleta-Duss A, Siekierzycka A, Kalinowski L, Lewicka E, i sur. Differences in cardiac adaptation to exercise in male and female athletes assessed by noninvasive techniques: a state-of-the-art review. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024;326:H1065-h79.

157. St Pierre SR, Peirlinck M, Kuhl E. Sex matters: a comprehensive comparison of female and male hearts. Front Physiol. 2022;13:831179.

158. Suzuki S, Nishio S, Takeda T, Komatsu M. Gender-specific regulation of response to thyroid hormone in aging. Thyroid Res. 2012;5:1.

159. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, i sur. The impact of age- and sex-specific reference ranges for serum thyrotropin and free thyroxine on the diagnosis of subclinical thyroid dysfunction: a multicenter study from Japan. Thyroid. 2023;33:428-39.

160. Strich D, Karavani G, Edri S, Chay C, Gillis D. FT_3 is higher in males than in females and decreases over the lifespan. Endocr Pract. 2017;23:803-7.
161. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, i sur. Serum TSH, $T(_4)$, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:489-99.
162. Wang K, Ojamaa K, Samuels A, Gilani N, Zhang K, An S, i sur. BNP as a new biomarker of cardiac thyroid hormone function. Front Physiol. 2020;11:729.
163. Xie Q, Yi Q, Zhu J, Tan B, Xiang H, Wang R, i sur. Protective role of triiodothyronine in sepsis-induced cardiomyopathy through phospholamban downregulation. Int J Mol Med. 2025;55:47.
164. Liu L, Cai S, Chen A, Dong Y, Zhou L, Li L, i sur. Long-term prognostic value of thyroid hormones in left ventricular noncompaction. J Endocrinol Invest. 2024;47:2185-200.
165. Akkus O, Sen F, Yasdıbas R, Otegen AT, Huzmeli I, Akkus G. Is low-free triiodothyronine (fT_3) associated with increased morbidity in patients admitted to coronary care units? Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2025;25:57-65.
166. Paschou SA, Bletsa E, Stampouloglou PK, Tsigkou V, Valatsou A, Stefanaki K, i sur. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. Endocrine. 2022;75:672-83.
167. Xu Y, Derakhshan A, Hysaj O, Wildisen L, Ittermann T, Pingitore A, i sur. The optimal healthy ranges of thyroid function defined by the risk of cardiovascular disease and mortality: systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11:743-54.
168. Wang P, Lu S, Yang Y, Liu L, Zhou G, Zhu J, i sur. The severity of valvular heart disease in euthyroid individuals is associated with thyroid hormone levels but not with TSH levels. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1193557.
169. Deng Y, Zhang J, Ling J, Hu Q, Song T, Xu Y, i sur. Sex differences in mortality and hospitalization in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1257335.
170. Cioffi F, Senese R, Lanni A, Goglia F. Thyroid hormones and mitochondria: with a brief look at derivatives and analogues. Mol Cell Endocrinol. 2013;379:51-61.
171. Goldenthal MJ, Weiss HR, Marín-García J. Bioenergetic remodeling of heart mitochondria by thyroid hormone. Mol Cell Biochem. 2004;265:97-106.
172. Liu M, Lv J, Pan Z, Wang D, Zhao L, Guo X. Mitochondrial dysfunction in heart failure and its therapeutic implications. Front Cardiovasc Med. 2022;9:945142.

173. Khalifa AR, Abdel-Rahman EA, Mahmoud AM, Ali MH, Noureldin M, Saber SH, i sur. Sex-specific differences in mitochondria biogenesis, morphology, respiratory function, and ROS homeostasis in young mouse heart and brain. Physiol Rep. 2017;5 e13125.
174. Cao Y, Vergnes L, Wang YC, Pan C, Chella Krishnan K, Moore TM, i sur. Sex differences in heart mitochondria regulate diastolic dysfunction. Nat Commun. 2022;13:3850.

8. SAŽETAK

Uvod: Srčano zatajenje (HF) složen je klinički sindrom obilježen brojnim strukturnim i funkcionalnim poremećajima srca, kao i odgovorom drugih organskih sustava. U tom kontekstu javljaju se odstupanja u serumskim razinama hormona štitnjače (TH), čija klinička uloga još nije u potpunosti razjašnjena. Osim toga, spolne razlike u srčanom odgovoru na različite uzročne čimbenike, kao i u regulaciji i metabolizmu TH, upućuju na to da TH mogu imati različitu ulogu u muškaraca i žena unutar složene patofiziologije HF-a.

Metode: Kvalifikacijski rad i dodatno istraživanje provedeni su kao opservacijske presječne studije koje obuhvaćaju bolesnike hospitalizirane uslijed akutnog HF-a. U kvalifikacijski rad uključeno je 215 muških bolesnika, dok je u dodatno istraživanje uključeno ukupno 70 bolesnika, 38 žena i 32 muškarca. Podaci o kardiovaskularnim čimbenicima rizika, kroničnoj terapiji, ehokardiografski procijenjenoj srčanoj funkciji te kliničkim parametrima HF-a prikupljeni su prospektivno. Neovisna prediktivna povezanost TH s ispitivanim pokazateljima težine HF-a procijenjena je multivarijatnom regresijskom analizom.

Rezultati: U kvalifikacijskom radu, multivarijatnom analizom utvrđeno je da je viši ukupni trijodtironin (TT_3) povezan s višom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF; $\beta = 0{,}223$, $p = 0{,}008$), nižim stupnjem dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula (LVDD; $\beta = -0{,}271$, $p = 0{,}001$) i nižim N-terminalnim pro-B natriuretskim peptidom (NT-proBNP; $\beta = -0{,}365$, $p < 0{,}001$). Ostali TH nisu pokazali povezanost s LVDD niti NT-proBNP-om, dok su slobodni trijodtironin (fT_3; $\beta = -0{,}197$, $p = 0{,}004$), slobodni tiroksin (fT_4; $\beta = -0{,}223$, $p = 0{,}001$) i ukupni tiroksin ($\beta = -0{,}140$, $p = 0{,}041$) bili obrnuto povezani s LVEF. U dodatnom istraživanju, u muškaraca je viši TT_3 bio povezan s boljom dijastoličkom funkcijom (E/A: $\beta = -0{,}417$, $p = 0{,}020$; E/e': $\beta = -0{,}623$, $p < 0{,}001$; deceleracijsko vrijeme transmitralnog utoka: $\beta = 0{,}629$, $p < 0{,}001$). Viši fT_3 je također bio povezan s nižom LVDD ($\beta = -0{,}444$, $p = 0{,}012$), nižim NT-proBNP-om ($\beta = -0{,}430$, $p = 0{,}017$) i boljim gore navedenim parametrima dijastoličke funkcije. U žena su neovisne povezanosti s nižom LVDD pokazali niži fT_4 ($\beta = 0{,}418$, $p = 0{,}010$) i viši tireotropni hormon (TSH; $\beta = -0{,}397$, $p = 0{,}019$).

Zaključak: U muškaraca su TT_3 i fT_3 pokazali najsnažniju povezanost s kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim parametrima HF-a, koja je bila neovisna o ključnim kliničkim varijablama, uključujući i testosteron. Za razliku od toga, u žena su najizraženije povezanosti sa srčanom funkcijom pokazali fT_4 i TSH. Ovi nalazi upućuju na potrebu razjašnjenja uloge T_3 u muškaraca te fT_4 i TSH u žena, uključujući učinke nadomjesne terapije T_3 i T_4 na parametre HF-a.

Laički sažetak

Zatajivanje srca je stanje u kojem srce ne može učinkovito pumpati krv kako bi zadovoljilo potrebe organizma. Povezano je s promjenama u građi i funkciji srca te može utjecati i na druge organske sustave. Hormoni štitnjače često su promijenjeni u bolesnika sa zatajivanjem srca, no njihova točna uloga u ovom stanju još nije u potpunosti razjašnjena. Razlike između muškaraca i žena u srčanim bolestima i regulaciji hormona štitnjače upućuju na to da ovi hormoni mogu različito utjecati na zatajivanje srca ovisno o spolu. U ovom istraživanju ispitana je povezanost hormona štitnjače s pokazateljima funkcije srca u bolesnika hospitaliziranih uslijed akutnog srčanog zatajivanja. Glavno istraživanje uključilo je 215 muških bolesnika, a dodatno istraživanje ukupno 70 bolesnika (38 žena i 32 muškarca). Analizirane su razine hormona štitnjače i pokazatelji funkcije srca procijenjeni ultrazvukom i laboratorijskim pretragama. U muškaraca su više razine hormona trijodtironina (T_3) bile povezane s boljom funkcijom srca, uključujući jaču sposobnost rada srčane pumpe i bolju relaksaciju. Slične povoljne povezanosti uočene su i za aktivni oblik T_3 (fT_3). U žena su različiti hormoni štitnjače bili povezani s funkcijom srca: više razine tiroksina (fT_4) i niže razine tireotropnog hormona (TSH) bile su povezane s lošijom srčanom relaksacijom. Općenito, rezultati pokazuju da su hormoni štitnjače na različite načine povezani s funkcijom srca u muškaraca i žena. U muškaraca je T_3 najviše povezan sa srčanom funkcijom, dok su u žena važniji fT_4 i TSH. Ovi nalazi naglašavaju potrebu boljeg razumijevanja utjecaja hormona štitnjače na zatajivanje srca, kao i mogućeg učinka hormonskih terapija na srčanu funkciju, kako bi se unaprijedilo liječenje i klinički ishodi bolesnika.

9. SUMMARY

Title: Circulating thyroid hormones and clinical parameters of heart failure

Background: Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome characterised by numerous structural and functional cardiac abnormalities, which also lead to responses in other organ systems. In this context, alterations in serum levels of thyroid hormones (TH) are observed, although their clinical role has yet to be defined. In addition, sex differences found in cardiac response to various cardiovascular risk factors, as well as in the regulation and metabolism of TH, suggest that TH may play different roles in men and women within the complex pathophysiology of HF.

Methods: The main and the additional study were conducted as observational cross-sectional studies involving patients hospitalised due to acute HF. The main study included 215 male patients, while the additional study included a total of 70 patients, 38 women and 32 men. Data on cardiovascular risk factors, chronic therapy, cardiac function assessed by echocardiography, and clinical HF parameters were collected prospectively. The independent predictive association of TH with the examined indicators of HF severity was assessed using multivariate regression analysis.

Results: In the main study, multivariate analysis showed that higher total triiodothyronine (TT_3) was associated with a higher left ventricular ejection fraction (LVEF; β = 0,223, p = 0,008), lower left ventricular diastolic dysfunction (LVDD; β = −0,271, p = 0,001), and lower N-terminal pro-B natriuretic peptide (NT-proBNP; β = −0,365, p < 0,001). Other TH were not independently associated with LVDD or NT-proBNP, whereas free triiodothyronine (fT_3; β = −0,197, p = 0,004), free thyroxine (fT_4; β = −0,223, p = 0,001), and total thyroxine (β = −0,140, p = 0,041) were inversely associated with LVEF. In the additional study, higher TT_3 was associated with better diastolic function in men (E/A: β = −0,417, p = 0,020; E/e': β = −0,623, p < 0,001; deceleration time of transmitral inflow: β = 0,629, p < 0,001). Higher fT_3 was also associated with lower LVDD (β = −0,444; p = 0,012), lower NT-proBNP (β = −0,430; p = 0,017), and improved diastolic function parameters mentioned above. In women, independent associations with lower LVDD were observed for lower fT_4 (β = 0,418, p = 0,010) and higher thyroid-stimulating hormone (TSH; β = −0,397, p = 0,019).

Conclusion: In men, TT_3 and fT_3 showed the strongest associations with clinical, laboratory, and echocardiographic parameters of HF, independent of key clinical variables, including testosterone levels. In contrast, in women, the most pronounced associations with cardiac function were observed for fT_4 and TSH. These findings highlight the need to further clarify the role of T_3 in men and fT_4 and TSH in women, including the effects of T_3 and T_4 replacement therapy on HF parameters.

Lay Summary

Heart failure is a condition in which the heart is unable to pump blood effectively. It is associated with changes in heart structure and function and can affect other organs in the body. Hormones produced by the thyroid gland, which regulate metabolism, are often altered in patients with heart failure. However, their exact role in this condition is not fully understood. Differences between men and women in heart disease and thyroid hormone regulation suggest that these hormones may affect heart failure differently depending on sex. This study examined the relationship between thyroid hormones and measures of heart function in patients hospitalised with acute heart failure. The main study included 215 men, while an additional study included 70 patients (38 women and 32 men). We analysed thyroid hormone levels together with heart function measured by ultrasound of the heart and blood markers of heart failure severity. In men, higher levels of the thyroid hormone triiodothyronine (T_3) were linked to better heart function, including stronger pumping ability and less severe heart dysfunction. Similar beneficial associations were also seen for the active form of T_3 (fT_3). In women, different thyroid hormones were linked to heart function: higher levels of thyroxine (fT_4) and lower levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) were associated with worse heart relaxation. Overall, the findings suggest that thyroid hormones are linked to heart function in different ways in men and women. In men, T_3 appears most closely related to heart performance, while in women, fT_4 and TSH may be more important. These results highlight the need to better understand how thyroid hormones influence heart failure and whether treatments affecting these hormones could improve patient outcomes.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Iva Stojković

Datum i mjesto rođenja: 12. srpnja 1995., Nova Bila, Bosna i Hercegovina

Državljanstvo: hrvatsko

Elektronička pošta: iva.turic@mefst.hr; https://orcid.org/0000-0002-0536-305X

OBRAZOVANJE

2022. upisan poslijediplomski doktorski studij „Translacijska istraživanja u biomedicini“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

2010. – 2014. „*III. gimnazija Split“*, prirodoslovno-matematička gimnazija

2002. – 2010. Osnovna škola *„Knez Trpimir“*, Kaštel Gomilica

RADNO ISKUSTVO

Trenutno radno mjesto: Klinički bolnički centar Split, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, specijalizantica kardiologije; od 23.08.2021.

Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije – doktor medicine u Timu T1 HM od 07.11.2020. do 22.08.2021. u ispostavama hitne medicine Kaštel Stari, Omiš, Trilj, Solin, Muć, Trogir i Split

Zamjena specijaliste obiteljske medicine od 03.08.2020. do 06.11.2020., specijalistička ordinacija obiteljske medicine u Kaštel Sućurcu, Splitu i Stobreču

Volonter u Respiratorno-intenzivističkom centru KBC-a Split u vrijeme pandemije bolesti COVID-19

Sudionica dviju inozemnih studentskih razmjena:

kolovoz 2017. – *Hospital Morales Meseguer*, Murcia, Španjolska – *Departamento de anatomía patológica* (*Zavod za patologiju i anatomiju*) – osmišljavanje i provedba osam znanstvenih radova i kongresnih priopćenja u ulozi koautora.

rujan 2018. – *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, Barcelona, Katalonija, Španjolska – *Departamento de emergencias*, rad na hitnom internističkom prijamu

Demonstratorica na katedri anatomije (2016.-2019.), medicinske kemije i biokemije (2016.-2019.), medicinske biologije (2015./2016.) te kliničkih vještina (2019./2020.)

OSTALE AKTIVNOSTI

studeni 2025. – hibridni simpozij *Echodiastology Consillium 2025*

listopad 2025. – napredna stručna radionica *Ehokardiografski izazovi u procjeni dijastoličke funkcije – razotkrivanje HFpEF-a*

kolovoz/rujan 2025. – glavni godišnji kongres Europskog kardiološkog društva *ESC Congress 2025*

svibanj 2025. – aktivna sudionica 13. hrvatskog dvogodišnjeg ehokardiografskog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem, *CroEcho 2025*

studeni/prosinac 2024. – aktivna sudionica 15. kongresa Hrvatskog kardiološkog društva

ožujak 2024. – 9. znanstveni simpozij *Hrvatski vaskularni dan*

lipanj 2023. – *EACVI HIT Summer School*, Europsko udruženje za kardiovaskularno oslikavanje

travanj 2023. – 12. hrvatski dvogodišnji ehokardiografski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, *CroEcho 2023*

lipanj 2022. – tečaj *Vrijednost sustavnih preglednih radova u kliničkoj praksi*, Cochrane Hrvatska

ožujak 2022. – tečaj *Hitna stanja u internoj medicini*