

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Gazdag Annamária

**A tartós subclinicus hyperthyreosis és a rövid ideig
fennálló manifeszt hypothyreosis kedvezőtlen hatásai a
differentiált pajzsmirigycarcinoma miatt gondozott
betegekben**

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2018

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A tartós subclinicus hyperthyreosis és a rövid ideig
fennálló manifeszt hypothyreosis kedvezőtlen hatásai a
differentiált pajzsmirigycarcinoma miatt gondozott
betegekben**

Dr. Gazdag Annamária

Témavezető: Prof. Dr. Nagy V. Endre



DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2018

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	3
2. Bevezetés.....	5
3. Irodalmi áttekintés.....	5
3.1 A DTC miatt gondozott betegek speciális helyzete.....	5
3.2 A pajzsmirigyhormonok cardiovascularis hatásai.....	10
3.2.1 A pajzsmirigyhormonok szív- és érrendszeren kifejtett molekuláris és celluláris hatásai.....	10
3.2.2 Pajzsmirigyhormonok hatása a myocardium kontraktilitására és a vascularis rendszerre.....	12
3.2.3 A subclinicus hyperthyreosis cardiovascularis hatása.....	13
3.2.4 A hypothyreosis cardiovascularis hatása.....	14
3.3 Az endothel funkció és artériafal merevség összefüggése a pajzsmirigyhormon- szintekkel.....	16
3.4 Célkitűzések.....	18
4. Betegek, módszerek.....	19
4.1 Betegek.....	19
4.2 Módszerek.....	20
4.2.1 A pajzsmirigyműködés és a cardiovascularis rizikó paraméterei.....	21
4.2.2 A flow-mediált dilatatio (FMD) és a nitrát-mediált dilatatio (NMD) meghatározása.....	23
4.2.3 Aorta tágulékenység (strain) és az aorta fal merevség (stiffness) mérése.....	24
4.2.4 Bal kamra (LV) dimenzióinak meghatározása és a térfogatok számítása.....	25
4.2.5 Diastolés funkció vizsgálata.....	25
4.2.6 Statisztikai értékelés.....	26
5. Eredmények.....	27
5.1 A pajzsmirigyműködés és a cardiovascularis rizikó paraméterei.....	27
5.2 Az FMD, NMD és NO eredmények önkontrollos vizsgálatban.....	29
5.3 Az aorta strain és stiffness eredményei.....	30
5.4 A bal kamra átmérői és abból számított paraméterek.....	31
5.5 Diastolés funkció.....	32
5.6 A mért humoralis és érfal paraméterek összefüggései.....	33
6. Megbeszélés.....	36
7. Új megállapítások.....	48
8. Összefoglalás.....	50
9. Summary.....	52
10. Irodalomjegyzék.....	54
10.1 Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke.....	54
10.2 A Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített saját publikációs lista.....	70
12. Köszönetnyilvánítás.....	74
13. Kutatási támogatások.....	75
14. Függelék.....	76

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

DTC	differentiated thyroid cancer
T ₄	thyroxin
TSH	thyreoidea-stimuláló hormon
ATA	American Thyroid Assotiation
ETA	European Thyroid Assotiation
Tg	thyreoglobulin
aTg	thyreoglobulin-ellenes antitest
fT ₄	szabad thyroxin
fT ₃	szabad trijód-thyronin
T ₃	trijód-thyronin
TRE	thyroid-hormone responsive element
TR	thyroid-hormon receptor
ATPáz	adenozin-trifoszfát bontó enzim
NO	nitrogén-monoxid
LDL-C	low-densitiy lipoprotein cholesterol
HDL-C	high-density lipoprotein choleterol
CRP	C-reaktív protein
FMD	áramlás-mediált dilatáció
eNOS	endothel eredetű NO-szintáz
NMD	nitrát-mediált dilatáció
ADMA	aszimmetrikus-dimetilarginin
Apo-A	apolipoprotein-A
Apo-B	apolipoprotein-B

vWF Ag	von Willebrand faktor antigén
Aos	aorta ascendens átmérő a systole alatt
Aod	aorta ascendens átmérő a diastole alatt
SBP	systolés vérnyomás
DBP	diastolés vérnyomás
LV	bal kamra
LVDDbal	bal kamra végdiastolés átmérője
LVDS	bal kamra végsystolés átmérője
PW	bal kamra hátsó falánk végdiastolés vastagsága
IVS	interventricularis septum vastagsága
FS	fractionalis rövidülés
EF	bal kamra ejekciós frakció
LVM	bal kamrai izomtömeg
TDI	szöveti Doppler
HMG CoA	hydroxymethyl-glutaryl koenzim A
MTHFR	metiléntetrahidrofolát-reduktáz
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor-1
FVIII	nyolcas faktor

2. BEVEZETÉS

A pajzsmirigyhormonok számos hatást fejtenek ki a szív-és érrendszeren, befolyásolva a cardiovascularis mortalitást és morbiditást (Klein, 2001). Hyperthyreosisban és hypothyreosisban jól ismertek a pajzsmirigyhormon-többletnek vagy -hiánynak a szívre és az erekre kifejtett hatásai, ezek hemodinamikai következményeivel (Fazio, 2004). Az elmúlt évtizedekben a subclinius pajzsmirigyhormon-eltérések szív-érrendszeri hatásairól is egyre több adat áll rendelkezésre, melyek azt bizonyítják, hogy ezek az állapotok is növelik a cardiovascularis rizikót. Pajzsmirigyhormon-ellátottság szempontjából speciális csoportot alkot a differenciált pajzsmirigy-carcinoma (DTC) miatt gondozott betegeknek az a csoportja, akikben a thyreoidectomiát követően folyamatos iatrogen subclinius hyperthyreosist tartunk fenn a daganat kiújulás megelőzésére. A subclinius hyperthyreosist évente egy alkalommal diagnosztikus célú iatrogén hypothyreosis szakítja meg; mindezek a hormonszint változások a DTC kezelésének és követésének részei.

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3.1 A DTC miatt gondozott betegek speciális helyzete

A DTC a leggyakoribb endokrin daganat. Megfelelő jódeellátottság mellett a pajzsmirigygöbök 5-10 %-ában, míg enyhe jódhiány esetén – mely Magyarországon is az utóbbi időig jellemző volt – a göbök 1-3 %-ában mutatható ki. Incidenciája folyamatosan növekszik. Ennek oka nem valódi gyakoribbá válás, hanem az, hogy a diagnosztikus eszköztár, elsősorban az ultrahang diagnosztika fejlődése miatt magát a

pajzsmirigy göböt korábban felismerjük (Biondi, 2010). Ezt támasztja alá az is, hogy a DTC esetek egyre nagyobb hányadát ismerjük fel korai stádiumban (Morris, 2016).

A DTC szokásos kezelése a totál thyreoidectomia, az azt követő radiojód ablatio és az élethosszig alkalmazott TSH-szupresszió thyroxin (T_4) adásával. Ez alól csak a T1N0M0 stádiumú esetek jelentenek kivételt. Az T_4 kezelésnek kettős hatása van: biztosítja a normál pajzsmirigyhormon-szintet thyreoidectomia után, és gátolja a thyreoidea-stimuláló hormon (TSH)-függő tumornövekedést. A maximális tumorgátló hatás 0.4 mU/L alatti TSH esetén érhető el (Burmeister, 1992). A szupresszió mértékét és időtartamát a tumorrecidíva kockázata határozza meg (Biondi, 2010). Az American Thyroid Association (ATA) irányelve alapján a betegség kiújulása és mortalitása alapján három csoportba sorolhatók a betegek: alacsony, közepes és magas rizikójúak lehetnek (Haugen BR, 2016). A szupressziós T_4 kezelés időtartamában és mértékében az európai (Pacini F, 2006) és az amerikai (Haugen BR, 2016) ajánlás eltérő. A műtétet követően a kezdeti szupresszió mértékét a fent részletezett rizikó határozza meg. Az ATA álláspontja alapján alacsony rizikó esetén 0.5-2.0 mU/L, közepes rizikó esetén 0.1-0.5 mU/L, magas rizikó esetén ≤ 0.1 mU/L az elérendő TSH célérték, míg az European Thyroid Association (ETA) szerint kezdetben ≤ 0.1 mU/L TSH a kívánatos valamennyi csoportban (1. táblázat).

1. táblázat: A kezdeti TSH szupresszió mértéke thyreoidectomián és radiojód ablation átesett DTC-ban szenvedő betegekben az amerikai (ATA) és az európai (ETA) irányelvek alapján.

	ATA	ETA
alacsony rizikó	0.5-2.0 mU/L	<0.1 mU/L

	ATA	ETA
közepes rizikó	0.1-0.5 mU/L	
magas rizikó	<0.1 mU/L	<0.1 mU/L

A radiojód kezelés után 9-12 hónappal reklassifikációt végzünk. Ennek alapja a stimulált thyreoglobulin (Tg) meghatározás, párhuzamosan végzett thyreoglobulin-elleni antitest (aTg) meghatározással. A stimuláció egyik módja az endogén TSH megemelkedését követő Tg meghatározás: az addig szupressziós dózisban adott T₄ kezelést felfüggesztjük négy hétre. Magyarországon és számos más országban az esetek túlnyomó többségében ma is ezt a módszert alkalmazzuk, megbízhatósága és kevésbé költséges volta miatt. Az exogén TSH (rekombináns humán TSH, rhTSH) adása után végzett Tg meghatározás a másik lehetőség. Mindenképpen ez ajánlott azon betegek számára, akiknek olyan súlyos társbetegsége van, amelyet az T₄ kihagyásával járó iatrogén hypothyreosis kedvezőtlenül befolyásolhat. A vizsgálat során a beteg akkor tekinthető daganatmentesnek, amennyiben a $Tg \leq 1 \text{ ng/ml}$, miközben egyidejűleg a TSH $\geq 30 \text{ mU/L}$ és a keringő aTg szint nem magasabb a referencia tartomány felső határánál, és nyaki ultrahang vizsgálattal sem ábrázolódik recidíva vagy metasztázis. Ebben az esetben a 0.1 mU/L alatti TSH szupresszió a továbbiakban már nem szükséges. A korábban, a követés első évében alacsony- és közepes rizikójú betegek esetén az ATA 0.5-2 mU/L közötti TSH értéket javasol, míg a gyógyult magas rizikójú betegek esetén 5 évig alacsony-normál TSH a cél, 0.1-0.5 mU/L között. A nem gyógyult esetekben továbbra is 0.1 mU/L alatti a TSH céltartomány, mindaddig, amíg a kezelések során a fenti gyógyulási kritériumok teljesülését el nem érjük. Az egy éves reklassifikáció

során vannak esetek, ahol a gyógyulást „inkomplettnek” tekintjük: a stimulált Tg 1-10 ng/ml közötti, vagy $Tg \leq 1$ ng/ml ugyan, de pozitív és/vagy emelkedő az aTg szint, esetleg képalkotó vizsgálattal nyirokcsomó áttét vagy recidíva ábrázolódik. Ebben az esetben az újabb reklasszifikációig a cél TSH célérték 0.1-0.5 mU/L közötti (Haugen BR, 2016). Az európai ajánlás a reklasszifikációt követően a gyógyult, alacsony rizikójú csoportban 0.5-1.0 mU/L közötti TSH-t javasol, míg perzisztáló betegségben újabb reklasszifikációig és a magas rizikójú csoportban 3-5 évig a 0.1 mU/L alatti TSH-t tartja elérendő célnak (Pacini F, 2006) (2. táblázat).

2. táblázat: A reklasszifikációt követő TSH szuppresszió mértéke az amerikai (ATA) és európai (ETA) irányelvek alapján.

		ATA	ETA
Gyógyult	alacsony rizikó	0.5-2.0 mU/L	0.5-1.0 mU/L
	közepes rizikó	0.5-2.0 mU/L	
	magas rizikó	0.1-0.5 mU/L 5 évig	<0.1 mU/L 3-5 évig
Perzisztáló betegség	rizikótól függetlenül	<0.1 mU/L	<0.1 mU/L

		ATA	ETA
Inkomplett gyógyulás	rizikótól függetlenül	0.1-0.5 mU/L	

Az esetek egy részében így iatrogén subclinius hyperthyreosist tartunk tartósnak fenn, mely azt jelenti, hogy T_4 adásával TSH-t az adott rizikócsoporthoz megfelelő alacsony célértékre szupprimáljuk úgy, hogy az fT_4 és fT_3 szintek a normál tartományban maradnak. A subclinius hyperthyreosis azonban nem fiziológiai állapot; a felső referencia-határ közelében tartott, magas-normál pajzsmirigy hormon szintek az adott egyénben szöveti szinten enyhe hyperthyreosist jelentenek, mivel subnormális TSH-t csak a hypophysis adott egyénre jellemző beállítódási pontjához („setpoint”) tartozó fT_4 -nél magasabb fT_4 szint fenntartásával lehet elérni (Földes J, 1991). A subclinius hyperthyreosisnak számos nem kívánt cardiovascularis és csontrendszeri hatását mutatták ki, különösen idősebb betegekben (Biondi, 2005). A DTC miatt gondozott betegekben, még akkor is, ha az első reklasszifikáció után gyógyultnak tekinthetők, a tumorrecidíva kimutatására szolgáló TSH-stimulált Tg időszakos ellenőrzése a követés fontos része. Ennek során az T_4 hatás négy hetes felfüggesztésének következményeként rövid ideig tartó iatrogen hypothyreosis alakul ki.

Jelen dolgozatomban célja a DTC miatt gondozott betegek cardiovascularis rizikójának becslése tartós subclinius hyperthyreosisban és iatrogén, rövid ideig tartó hypothyreosisban.

3.2 A pajzsmirigyhormonok cardiovascularis hatásai

3.2.1 A pajzsmirigyhormonok szív- és érrendszeren kifejtett molekuláris és celluláris hatásai

A pajzsmirigyhormon-receptorok valamennyi sejten és szöveten megtalálhatóak, különösen nagy számban a cardiovascularis rendszert felépítő sejteken. A pajzsmirigy nagyobb mennyiségben thyroxint (T_4), kisebb részben trijódthyronint (T_3) termel. Biológiai hatást csak a T_3 fejt ki, a T_4 dejodináz enzim hatására a perifériás szövetekben T_3 -má alakul, melynek bizonyítottan hatása van a szív myocytáira, az erek simaizomsejtjeire és az endotheliumra is. Ezek egy része nukleáris receptoron kifejtett genomikus, más része non-genomikus, valószínűleg direkt mitokondriális hatás (Kahaly GJ, 2001).

A genomikus hatásra jellemző, hogy hosszabb idő alatt alakul ki, órák-napok szükségesek a hatás kifejlődéséhez. A biológiailag aktív hormon, a T_3 specifikus transzport protein segítségével jut be a cardiomyocytákba és azok sejtmagjába. A hormonhatás közvetítője a nuclearis receptor szupercsaládba tartozó pajzsmirigyhormon-receptor (TR), melynek α és β izoformája van. A cardiomyocytákban a $TR\alpha$ a predomináns forma. A TR a T_3 -mal komplexet képezve a gének promoter szakaszán lévő „hormon-válasz” DNS-szakaszhoz (thyroid-hormone response element, TRE) kötődik, aktiválva vagy gátolva bizonyos gének transzkripcióját (Fazio S, 2004). Ezen keresztül szabályozódik a miozin nehéz lánc (alfa- és béta) transzkripciója, és a szarkoplazmatikus retikulum fehérjéinek, a Ca-ATPáz és phospholamban szintézise is (Fazio S, 2004). Emberben a béta-miozin nehéz lánc predomináns. T_3 hatására az alfa-miozin nehéz lánc transzkripciója fokozódik, míg a béta nehéz láncé csökken, melynek jelentősége abból adódik, hogy a két alfa-lánc alkotta dimer ATPáz aktivitása nagyobb. A sarcoplazmaticus retikulum Ca-ATPáz

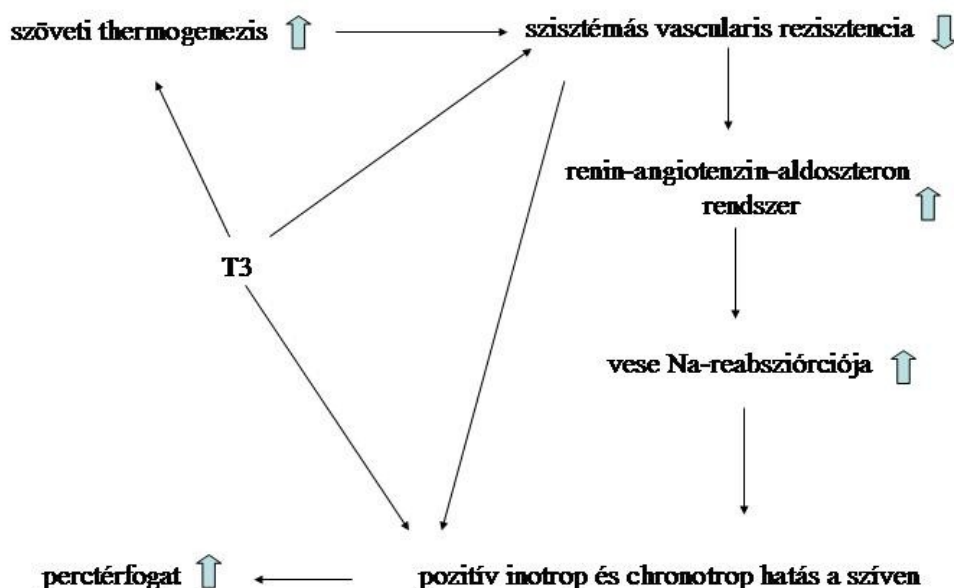
felelős a Ca-visszavételéért, így a relaxáció sebességéért a kontrakció után a myocytákban a diastole alatt. Ezt a phospholambán befolyásolja: minél nagyobb annak expressziója, annál kisebb a Ca-ATPáz aktivitás. A T_3 fokozza a Ca-ATPáz expresszióját, míg a phospholambánét csökkenti, fokozva a myocardium relaxációját diastolében, mely a myocardium kontraktilitását növeli (Kiss E, 1998). T_3 hatásra fokozódik a béta1-adrenerg receptor expressziója, ezzel együtt csökken az adenilát-cikláz V és VI típusának expressziója, mely összességében nem befolyásolja a szív katecholamin érzékenységet (Levey GS, 1990). A pajzsmirigyhormonok befolyásolják különböző ioncsatornák expresszióját (Na/K-aktivált ATPáz, Na/Ca-cserélő csatorna, néhány feszültségfüggő K-csatorna) is (Klein I, 2001).

A pajzsmirigyhormonoknak a szívre kifejtett pozitív inotrop és chronotrop hatásának egy része sokkal gyorsabban érvényesül, mint ahogyan a genomikus hatás létrejön. A non-genomikus hatást a pajzsmirigyhormonok néhány másodperc-perc alatt fejtik ki. Ez elsősorban a plazmamembrán ioncsatornáin és a nitrogén-monoxid (NO) metabolizmusra kifejtett hatáson keresztül valósul meg (Osmak-Tizon L, 2014). A T_3 a myocyták különböző Na-, K –és Ca-csatornáin hatva megváltoztatja ezen ionok intracelluláris mennyiségét és fokozza az inotrop és chronotrop hatást. A szarkolemma Ca-ATPáz aktivitásának nongenomikus módosítása a genomikus hatással együtt befolyásolja a Ca-visszavételt a myocytákban; a kétféle hatás egymást erősíti (Davis PJ, 2004). A T_3 az endothelium és az erek falában lévő simaizomsejtek NO felszabadulását fokozza részben non-genomikus úton a szignáltranszdukciós útvonalak módosításával, másrészt genomikus úton az NO-szintáz expressziójának fokozásával. Ez az erek falának a tónusát, a vascularis rezisztenciát határozza meg (Osmak-Tizon L, 2014).

3.2.2 *Pajzsmirigyhormonok hatása a myocardium kontraktilitására és a vascularis rendszerre*

A fent részletezett molekuláris mechanizmusokból következnek a pajzsmirigyhormonoknak a szívre és érrendszerre kifejtett hatásai. A biológiailag aktív T_3 hatására jelentősen nő a szövetekben az oxigén felhasználás és a thermogenezis, csökken a szisztémás vascularis rezisztencia. Részből ennek következtében, részben a T_3 -nak a szív ingerképző- és ingerületvezető-rendszerére és a myocardiumra kifejtett hatása következtében a szívfrekvencia és a kontrakciók ereje növekszik. A vascularis rezisztencia csökkenésével aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, növelve a keringő vértérfogatot. A vértérfogat növekedéséhez hozzájárul a T_3 -nak az erythropoetin szekréciójára kifejtett pozitív hatása. A vértérfogat növekedése növeli a preload-ot, ezáltal a cardiac output-ot (Klein I, 2001) (1. ábra).

1. ábra: A T_3 hatásai a szív kontraktilitására és a vascularis rendszerre (Klein I., 2001 nyomán)



3.2.3 A subclinicus hyperthyreosis cardiovascularis hatása

A subclinicus hyperthyreosis endogén formáját pajzsmirigy betegségek okozzák (autonóm adenoma, multinodularis struma, Graves-Basedow kór), exogén formáját a kívülről bevitt thyroxin adagolásával, iatrogén módon hozzuk létre orvosi tevékenységünk során. A DTC-ban ez utóbbit használjuk a tumornövekedés és a recidíva kialakulás gátlására. Az elmúlt évtizedekben számos közlemény látott napvilágot, mely a subclinicus hyperthyreosisnak a szív- és érrendszerre kifejtett hatását vizsgálta. Az endogén és az exogén subclinicus hyperthyreosis hatása a cardiovascularis rendszerre alapvetően nem különbözik (Biondi B, 2000). A tartós subclinicus hyperthyreosisal összefüggésben magasabb átlagos szívfrekvenciát, gyakoribb supraventricularis extrasystolákat találtak (Biondi B, 1993). A subclinicus hyperthyreosis pitvarfibrillációra hajlamosít, különösen társbetegségek esetén (ischaemias szívbetegség, billentyűbetegség, hypertonia) (Auer J, 2001; Hammer JJK, 2001) és 70 éves kor fölött (Cappola AR, 2006). Ugyanakkor a TSH értéktől a normál tartományon belül is függ a pitvarfibrilláció kialakulásának valószínűsége: már az alacsony-normál tartományba eső TSH érték is hajlamosít a ritmuszavarra, annak valószínűsége a TSH csökkenéssel tovább növekszik, és legkifejezettebb 0.1 mU/L érték alatt (Selmer C, 2012). Ez a pitvari ingerlékenység fokozódásával és a szív ingerületvezető rendszerében a refrakter periódus rövidülésével magyarázható (Biondi B, 2005). A pitvarfibrilláció független rizikófaktora a thromboembóliás szövődményeknek, ugyanakkor a stroke rizikója nem emelkedik meg subclinicus hyperthyreosisban (Chaker L, 2014). A szívultrahang vizsgálatok a bal kamra tömegének szignifikáns emelkedését és diastolés diszfunkciót mutattak ki subclinicus hyperthyreosisban (Biondi B, 1993; Shapiro LE, 1997; Smit JW, 2005; Mercuro G, 2000; Botella-Carretero JJ, 2004), mely a tartós T₃ hatás következtében a szív

megnövekedett pumpafunkciójának és a cardiomyocyták következményes hypertrophiájának az eredménye. A megnövekedett bal kamrai izomtömeg önmagában is növeli a hirtelen szívhalál rizikóját (Laukkanen JA, 2014). Az eltérés reverzibilis, az euthyreoid állapot elérését követően javul (Biondi B. 2012). A diastolés diszfunkció, különösen idős betegekben, dekompenzációt provokálhat. A 0.1 mU/L alatti TSH növeli a szívelégtelenség kialakulásának valószínűségét hosszantartó szubklinikus hyperthyreosisban, még szívelégtelenségben és pitvarfibrillációban korábban nem szenvedő betegek esetén is (Gencer B, 2012). A 70 évnél idősebb cardiovascularis betegségben szenvedők vagy rizikófaktorral rendelkezők esetén már a 0.45 mU/L alatti TSH is hajlamosít szívelégtelenség kialakulására (Nanchen D, 2012). Míg korábban nem volt egyértelmű, hogy a subclinicus hyperthyreosis befolyásolja-e a cardiovascularis mortalitást, az utóbbi évek adatai azt mutatják, hogy mind az összmortalitást, mind a szív- és éreredetű halálozást növeli (Sun J 2017), mely 0,1 mU/L alatti TSH esetén a legkifejezettebb. A férfi nem, a magas-normál fT₄ és a megelőző cardiovascularis betegség fokozza a kockázatot (Biondi B, 2015).

3.2.4 A hypothyreosis cardiovascularis hatása

A hypothyreosis és az akcelerált atherosclerosis közötti kapcsolat régóta ismert. Ebben legnagyobb szerepe az atherogén lipidprofil megjelenésének van (Caraccio N, 2002; Danese MD, 2000). Össz-koleszterol, low-densitiy lipoprotein-koleszterol (LDL-C), triglicerid és apolipoprotein-B emelkedés mutatható ki hypothyreosisban. Emellett minőségi változás következik be a keringő lipoproteinekben, az LDL-C érzékenyebb az oxidációra (Diekman T, 1998). Hypothyreosisban csökken a high-densitiy lipoprotein-koleszterol (HDL-C) koncentrációja, a chylomicron-maradék clearance, a koleszterol-észter transzfer protein, a hepatikus lipáz és lipoprotein lipáz aktivitása (Cappola AR, 2003).

Az utóbbi évtizedben az atherosclerosis számos „új” rizikófaktorát sikerült azonosítani hypothyreosisban: ilyen a hyperhomociszteinémia, magasabb C-reaktív protein (CRP) szint, a véralvadási-faktor eltérések és az endothel diszfunkció (Lien EA, 2000; Christ-Crain M, 2003; Ridker PM, 2003; Muller B, 2001; Lekakis J, 1997). Az endothel diszfunkció növeli az artériák falának merevségét (az ún. stiffness-t), mely a megnövekedett perifériás vascularis rezisztenciával együtt felelős a hypothyreosisra jellemző hypertonia kialakulásáért már rövid ideje fennálló hypothyreosis esetén is (Obuobie K, 2002a; Fommei E, 2002). Az artériák falának myxoedemja hozzájárul az erek falának megnövekedett artériás stiffness-éhez (Obuobie K, 2002b). Mindez az afterload növekedését eredményezi, mely nagyobb munkát ró a szívre, növeli a szívizom oxigénfelhasználását, és ez ischaemias szívbetegségben anginát provokálhat. Mindez már rövid ideje fennálló hypothyreosis esetén is kimutatható, és reverzibilis; T₄ szubsztitúció hatására visszafejlődik (Klein I, 2001; Dermellis J, 2002).

Gyakori tünet a bradycardia. Az ingerképző és ingervezető rendszeren a csökkent pajzsmirigyhormon-hatás atrioventrikuláris blokk, QT megnyúlás, sinusbradycardia és ritkán *torsade de pointes* kamrai tachycardia formájában jelentkezik (Kahaly GJ, 2005). Különösen az ischaemias szívbetegségben szenvedők hajlamosak a ventrikuláris aritmiákra a szívizomban jelen lévő elektromos inhomogenitás miatt (Klein I, 2001). Hypothyreosisban a myocardium kontraktilitása romlik, a preload csökken a csökkent vértérfogat és csökkent pitvari telődés miatt, az afterload megemelkedik. Mindez a verőtérfogat csökkenését vonja maga után. A verőtérfogat csökkenése és a bradycardia együtt a szív teljesítményét rontja. Az elégtelen kamrai telődés és a hypothyreosisra jellemző lassú diastolés relaxáció a bal kamra diastolés funkciójának csökkenését eredményezi. Ez a legkorábban kimutatható cardialis eltérés (Biondi B, 2004), mely már rövid ideje fennálló hypothyreosisban is észlelhető. A systolés funkció csak kis

mértékben csökken. A bal kamra izomtömege nő, melyet leginkább az intersticiálisan jelenlevő myxoedema okozhat. Súlyos hypothyreosisban pericardialis folyadékgyülem jelenik meg (Fazio S, 2004). T₄ kezelés hatására ezek az eltérések visszafejlődnek: nő a myocardium kontraktilitása, javul a diastolés- és systolés funkció, és csökken a perifériás vascularis rezisztencia, mely az afterload csökkenéséhez vezet.

A hypothyreosisban kialakuló eltérések önmagukban, egyidejűleg fennálló cardiovascularis betegség nélkül ritkán okoznak szívelégtelenséget. Leginkább az idős, szív-érrendszeri betegségben szenvedő betegek veszélyeztetettek (Biondi B, 2004). A DTC-ben szenvedő betegekben a követés-gondozás részeként évente végzett, négy hetes T₄ kihagyás második felében kialakuló iatrogén, „akut” hypothyreosisban is észlelhető a systolés és diastolés vérnyomás emelkedése (Botella-Carretero JJ, 2004), a diastolés diszfunkció, a terhelés alatti systolés diszfunkció, a megnövekedett szisztémás vascularis rezisztencia csökkent cardiac output-tal (Duntas LH, 2007), a szívizom csökkent kontraktilitása, és a károsodott diastolés relaxció (Kahaly G, 1995); az eltérések reverzibilesek.

3.3 Az endothel funkció és artériafal merevség összefüggése a pajzsmirigyhormon-szintekkel

Az endothel diszfunkció az első lépés az atherosclerosis felé, így ennek kimutatása fontos a cardiovascularis betegségek megelőzésében. Az endothel funkció vizsgálatának egyik elterjedt, nem invazív módja az áramlás-mediált vasodilatáció (flow-mediated vasodilatation=FMD) vizsgálata. Ennek alapja az artéria brachialisban létrehozott véráramlás-fokozódás, amely nyíró erőt, „shear stress”-t eredményezve fokozott NO termelésre serkenti az endothel sejteket. Az NO értágítóként áramlásnövekedést eredményez, melynek nagysága mérhető nagy felbontású ultrahangkészülékkel (Corretti MC, 2002). Az FMD kialakulásában tehát kulcsszerepet

játszik az NO (Joannides R, 1995), melyet az endothel sejtekben L-argininből az NO-szintáz (eNOS) képez. Ennek az enzimnek számos endogén gátlója van, melyek közül legfontosabb az aszimmetrikus-dimetilarginin (ADMA) (Boger RH, 2004). Az endothelfunkció nem invazív vizsgálómódszerének elterjedésével számos vizsgálat kimutatta az FMD csökkenését hypothyreosisban és subclinicus hypothyreosisban, (Lekakis J, 1997; Cikim AS, 2004; Dagre AG, 2007; Tudoran M, 2015; McGowan A, 2016), mely T₄ kezelés hatására javul (Papaioannou GI, 2004). Az endothel a pajzsmirigyhormonok egyik célpontja (Cikim AS, 2004). Számos mechanizmust feltételeznek, melyek felelősek az endothel diszfunkció kialakulásáért. Az endothel sejtek tartalmaznak ugyan nukleáris T₃ receptort (Dietrich JB, 1997), de az endothel függő vasodilatáció szabályozásában részt vevő T₃ egy ún. gyors, tehát nem nukleáris receptoron keresztül fejt ki másodpercek-percek alatt a hatását úgy, hogy aktiválja az eNOS-t (Napoli R, 2007; Hiroi YKH, 2006); az NO-szintézis fokozódik az endothelben és vasodilatatiót eredményez. Hypothyreosisban az emelkedett ADMA szint az eNOS gátlásán keresztül csökkentheti az NO termelődést, ezáltal rontja az endothel működést, ugyanakkor több vizsgálat hyperthyreosisban is magasabb ADMA szintet mutatott (Arikan E, 2007; Hermenegildo C, 2002). Emellett a pajzsmirigyhormonok közvetlenül az erek simaizmainak gyors relaxációját is eredményezik (endothelium független vasodilatatio) (Ojamaa K, 1996).

Az artériák elaszticitásának károsodását az érfali merevséggel vagy artériás “stiffness”-sel lehet jellemezni, mely a cardialis történések független rizikófaktor (Laurent S. 2007). Az aorta falának merevsége a szív megnövekedett utóterhelését, csökkent coronaria vérátáramlást eredményez, illetve az artériák falának microvascularis károsodása az atherogen hatás révén fokozza a cardiovascularis rizikót (Laurent S. 2007; Tomiyama H, 2010). Az artériák elaszticitásának meghatározására az

erek átmérőjének systole és diastole alatt mért átmérője használható, párhuzamosan detektált vérnyomásértékekkel, vagy a pulzushullám terjedésének analízisével (Laurent S, 2006). A centrális artériás stiffness csökkenését igazolták kezeletlen hyperthyreosisban pulzushullám analízisa során (Obuobie K, 2002). Palmieri és munkatársai szívvultrahangos módszerrel meghatározva az artériás stiffness-t, annak emelkedését tapasztalták hyperthyreosisban, melyet a béta1-receptor gátló kezelés normalizált (Palmieri EA, 2004), míg Laugesen és munkatársai pulzushullám analízisa során nem mutattak ki eltérést a stiffnessben subclinicus hyperthyreosisban euthyreoid kontrollok eredményével összevetve (Laugesen E, 2016). A thyreosztatikus kezelés is csökkentette az artériás stiffness-t az artéria carotisokban Graves-Basedow kóros betegekben (Inaba M, 2002). Manifeszt és subclinicus hypothyreosisban emelkedett artériás stiffness mérhető, mely reverzibilis, thyroxin kezeléssel csökkenthető (Obuobie K, 2002; Peleg RK, 2008). Manifeszt hyperthyreosisban a rezisztenciaerek fokozott adrenerg érzékenységevel magyarázható a megnövekedett falmerevség, melyet a béta1-receptor blokáddal csökkent (Napoli R, 2001). Hypothyreosisban a megnövekedett aorta stiffness-t az érfal myxoedemájával hozták összefüggésbe (Obuobie K, 2002; Masaki M, 2014). Az FMD, az artériás elaszticitás és a subclinicus hyperthyreosis kapcsolatáról kevés adat áll rendelkezésre.

3.4 Célkitűzések

Vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy a DTC miatt gondozott betegekben jelenlevő tartós subclinicus hyperthyreosis és az évente iatrogén módon kiváltott rövid, manifeszt hypothyreosis hogyan befolyásolja azokat a vascularis, metabolikus és hemosztázis paramétereiket, amelyek kedvezőtlen alakulása hosszú távon a cardiovascularis rizikó fokozódásával járhat. A kérdésekre önkontrollal módszerrel,

ugyanazon betegek különböző pajzsmirigyhormon-szintek melletti vizsgálatával kerestük a választ, illetve egészséges euthyreoid kontroll csoport értékeivel végeztünk összehasonlítást. Fő kérdéseink a következők voltak:

1. Változik-e az endothel funkció az arteria brachialis áramlás-mediált dilatáció (FMD) módszerével vizsgálva?
2. Az endothel funkció változása NO mediált-e?
3. Hogyan alakul az aorta falmerevség (stiffness)?
4. Változik-e a bal kamra systolés és diastolés funkciója és a bal kamra izomtömege?
5. Hogyan alakulnak egyes, az atherosclerosis kialakulását befolyásoló lipid anyagcsere paraméterek ezekben az állapotokban?
6. Hogyan változnak az érfal állapota és a hemosztázis szempontjából fontos, a közelmúltban rizikófaktoroként azonosított humorális faktorok: homocystein, CRP, fibrinogén, von Willebrand faktor Ag (vWF Ag)?

4. BETEGEK, MÓDSZEREK

4.1 Betegek

Huszonnégy, DTC miatt totál thyreoidectomián átesett beteget vontunk be a vizsgálatba (valamennyien nők, életkor 42.4 ± 8.07 év). A vizsgálatban nem vettek részt dohányzó vagy rendszeresen alkoholt fogyasztó betegek. Kizárási kritérium volt még az ischaemias szívbetegség, stroke, szívelégtelenség, hypertonia, diabetes mellitus, vese- vagy májelégtelenség, vagy a DTC-n kívül más daganatos betegség az anamnézisben. A 24 beteg közül huszonegyen a műtétet követő 6 hónapon belül ^{131}I kezelést is kaptak, míg három beteg esetében a radiojód kezelést az 1 éven belül tervezett terhesség miatt

későbbre halasztottuk. Az európai és amerikai ajánlások alapján valamennyi beteg a magas- és közepes rizikójú csoportba tartozott (Haugen BR, 2016; Pacini F, 2006), emiatt tartósan szupresszív T₄ kezelésben részesültek.

A követés részeként a radiojód kezelés után fél évvel (a három, radiojód kezelésben nem részesített beteg esetében a műtét után fél évvel), majd évente, TSH-stimulált Tg valamint egyidejű aTg meghatározást, nyaki ultrahangvizsgálatot és ha szükséges volt, egész test ¹³¹I SPECT vizsgálatot (WBS) végeztünk. A TSH-stimulált Tg meghatározáshoz a T₄ szedését 4 hétre felfüggesztettük. A 24 betegből négynek volt mérhető (a megengedethez képest magasabb) Tg értéke (Tg > 2 ug/L), ezért esetükben WBS is történt. A négy esetből háromban a magasabb Tg okaként kis maradék pajzsmirigy ábrázolódott a nyakon, emiatt ismételt radiojód kezelést végeztünk. Egy esetben a Tg pozitivitás mellett a WBS során jódot dúsító eltérés nem látszott, és a rendszeres követés során a Tg szint fokozatosan csökkent, majd 2 ug/L alá került.

Kontrollként 22, nemben és korban illesztett egészséges önkéntes vett részt a vizsgálatban, miután esetükben a tünetmentes pajzsmirigybetegség fennállását is kizártuk. Az egyéb kizárási kritériumok a vizsgálati csoportéval megegyezők voltak. Valamennyi vizsgált beteg és kontroll írásos beleegyezését adta a vizsgálathoz.

4.2 Módszerek

A betegeket két alkalommal vizsgáltuk: subclinicus hyperthyresosiban és manifest hypothyreosisban. A subclinicus hyperthyreosist 30±21 hét (átlag±SD) folyamatos T₄ szedés előzte meg illetve tartotta fenn; a vérvételre közvetlenül az T₄ megvonás előtt került sor. A négyhetes T₄ -mentes időszak végére kialakult manifest hypothyreosisban újabb vizsgálat következett. Az egészséges kontrollokat egy alkalommal vizsgáltuk.

A vérmintákat reggel 8.00-9:00 óra között, egy éjszakás éhezést követően gyűjtöttük és a következő paraméterekre vizsgáltuk: TSH, fT₄, fT₃, Tg, aTg, koleszterin, triglicerid, LDL-C, HDL-C, homocystein, CRP, fibrinogén, von Willebrand factor antigén (vWF Ag), NO.

Minden vizsgálat során mértük a vérnyomást, számítottuk a BMI-t és szívultrahang vizsgálatot végeztünk. A hypertonia kizárása a vizsgálatok során mért vérnyomásértékekkel történt: a vérnyomméréseket legalább 8 órás éhezést követően, 10 perc nyugalom után, ülő helyzetben, a felkarra helyezett vérnyomásmérő mandzsettával végeztük. A beteg a mérés előtti fél órával a nem dohányzott, egy órán belül nem fogyasztott koffein vagy, alkohol tartalmú italt. A mérést alkalmanként 3 alkalommal ismételtük meg, 3-5 perces időközökkel, és az értékek átlagát vettük. Normál vérnyomásnak tekintettük a 140 Hgmm systolés, ill. 90 Hgmm diastolés értéknél alacsonyabb értékeket. Mind subclinicus hyperthyreosisban, mind manifest hypothyreosisban a vérvételek során vércukorvizsgálat is történt diabetes mellitus kizárására. Cukorbetegséget kizártunk, ha a beteg reggeli éhgyomri vércukorértéke alacsonyabb volt, mint 6.0 mmol/l mindkét alkalommal.

Az áramlás-mediált (endothel függő) és a nitroglycerinre adott (endothel-független) dilatáció meghatározása csak DTC-s betegekben történt, itt az FMD változását önkontrollos vizsgálatban hasonlítottuk össze, míg az aorta tágulékonyosság és stiffness értékeit egészséges kontroll csoport értékével is összevetettük. A műszeres és képalkotó vizsgálatokat legalább nyolc órás éhezést követően, legalább 10 perc nyugalom biztosítása után végeztük.

4.2.1 A pajzsmirigyműködés és a cardiovascularis rizikó paraméterei

A vizsgálatok a klinikai gyakorlatban alkalmazott, validált automatákkal történtek a Laboratóriumi Medicina Intézetben. A TSH-t, fT₄-et, fT₃-at és a Tg-t

kemilumineszcens immunoassay-vel határozták meg (DiaSorin, Saluggia, Italy). A koleszterin, triglicerid és HDL-C szintet enzimátikus módszerrel mérték (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Az LDL-C-t a Friedwald képlet alapján számították (Friedewald WT. 1972). A homocisztein szintet fluoreszcens polarizációs immunoassay-vel mérték (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA). A CRP méréshez latex-érzékenyített immunturbidimetriát (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), a fibrinogén méréséhez Clauss módszerét (Diagnostico Stago, Asnieres-sur-Seine, France), a vWF Ag meghatározásához latex-érzékenyített immunturbidimetriát (Diagnostico Stago, Asnieres-sur-Seine, France) használtak.

Az NO-szint mérés a DE BI „A” épület Kutatólaboratóriumában történt, a vizsgálatot a széles körben elfogadott plazma metabolitok ($\text{NO} = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$) meghatározásával végeztük. Ennek során a fehérjét 100 μl 35%-os szulfoszalicilsavval precipitáltuk 0.5 ml plazmából és centrifugáltuk (10 perc, 10 000g). Ezután 0.4 ml fehérjementes plazmát réz-szulfáttal aktivált kadmiumgranulumokat tartalmazó kémcsőbe mértünk, ahol lejtsódott az NO_3 redukciója NO_2 -vé. Ebből az oldatból 0.3 ml-t kevertünk össze 0.3 ml Griess reagenssel (1 rész 0.1%-os naftil-etiléndiamid és 1 rész 1%-os szulfanilamid), és ezt 60 °C-os vízfürdőben inkubáltuk 20 percig. A minták abszorbanciáját spektrofotométerrel (Hewlett Packard 8453), 546 nm-en határoztuk meg. A módszer kalibrációját ismert koncentrációjú NaNO_2 oldatokkal végeztük, míg a redukció hatékonyságát a NaNO_2 oldatokkal megegyező koncentrációjú NaNO_3 oldatokkal ellenőriztük. A plazma NO szintjét $\mu\text{mol/l}$ -ben adtuk meg.

A mért paraméterek referencia tartományai: TSH: 0.4-4.2 mU/L, fT_4 : 9.0-23.2 pmol/L, fT_3 : 3.5-6.2 pmol/L, $\text{Tg} < 2.0 \mu\text{g/L}$ (teljes thyreoidectomián átesett betegekben),

koleszterin<5.2 mmol/L, triglicerid<1.7 mmol/L, LDL-C<3.4 mmol/L, HDL-C> 1 mmol/l, Hcys<12,5 µmol/l, fibrinogén: 1.5-4.0 g/L, vWF: 50-160 %, CRP<4.6 mg/L.

4.2.2 A *flow-mediált dilatatio (FMD)* és a *nitrát-mediált dilatatio (NMD)* meghatározása

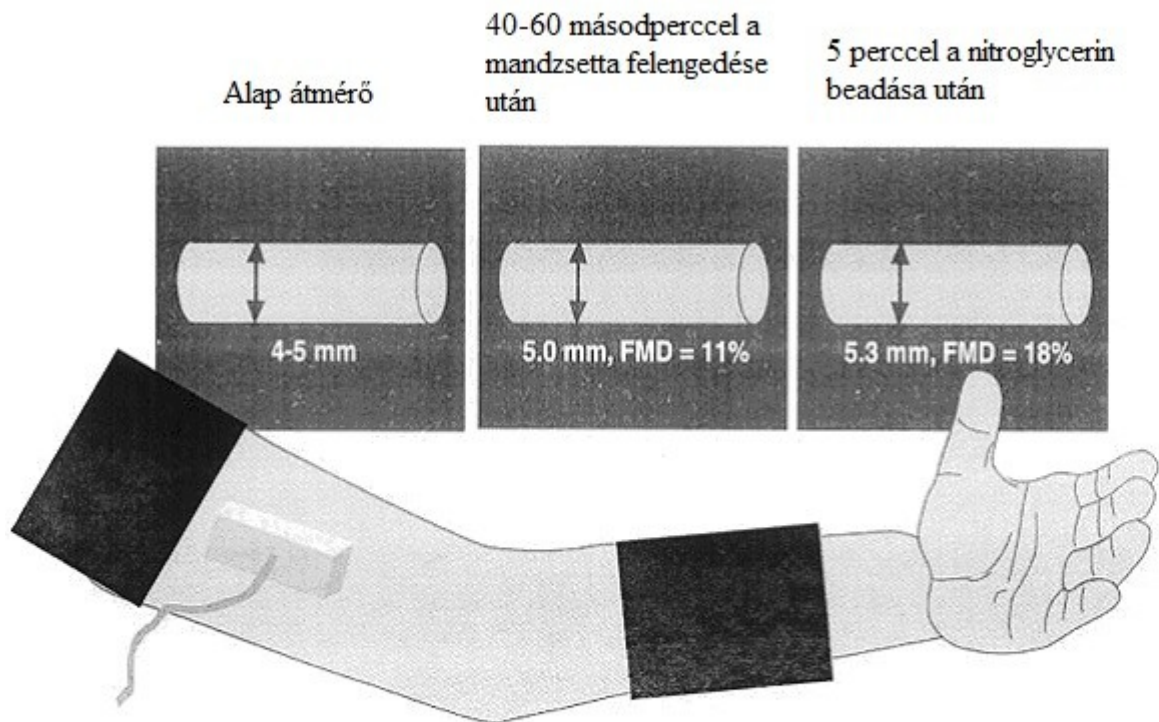
Az endothel funkció vizsgálatára az artéria brachialis áramlás-mediált dilatációjának (FMD) non-invazív módszerét használtuk (Corretti MC, 2002). Nagy felbontású ultrahangkészülékkel, 7.0 MHz lineáris transzducerrel (Philips Medical System, USA) mértük meg az artéria reaktív hyperaemiára (endothel-dependens dilatáció) és nitroglycerinre (endotheltől független dilatáció) adott átmérő- és áramlásváltozását.

A betegeket a vizsgálatához hanyatt fektettük, legalább 10 perccel az első mérés előtt. Az artéria brachiális nyugalmi átmérőjét és áramlását regisztráltuk, majd az alkarra helyezett vérnyomásmérő mandzsettát 250 Hgmm-re felfújva, 5 percig kompressziót hoztunk létre. A mandzsetta felengedése után a 45-60. másodperc között mértük az artéria átmérőjét és az áramlást. Tizenöt perc pihenő után 0.5 mg sublingualis nitroglycerint adtunk a betegnek, majd 4-5 perc múlva végeztük a harmadik mérést. A vizsgálat alatt az EKG-t folyamatosan monitoroztuk.

Az átmérő meghatározáshoz a vizsgált érről hosszanti képet nyerve a media-adventitia határt, az ún. „m”-vonalat tekintettük az érátmérőnek, melyet az EKG R-hullámán mértünk le. Az áramlás sebességét pulzatilis Doppler-rel az ér középvonalában mértük. Mind az érátmérőt, mind az áramlást három szív ciklusban mért értékek átlaga alapján adtuk meg. A vizsgálatot egy vizsgáló végezte, a vizsgálati eredményeket, így az érátmérőket is digitálisan rögzítettük, és utólag, két egymástól független értékelő végezte az átmérők meghatározását. Az FMD és NMD a nyugalmi értékhez viszonyított, hyperaemia okozta átmérőváltozás százalékos nagysága (2. ábra).

Egyes irodalmi adatok alapján az FMD értéket 5% alatt tekinthetjük kórosnak, egészségesekben $12 \pm 5\%$ nő az érátmérő. Az NMD normál értéke 19-20% (Nagy L, 2003).

2.ábra: az FMD mérésének sematikus ábrája (Coretti MC. 2002 nyomán)



4.2.3 Aorta tágulékonyság (strain) és az aorta fal merevség (stiffness) mérése

M-mód vizsgálat során parasternalis hosszmetsetből végeztük az aorta ascendens systolés (Aos) és diastolés (Aod) átmérőjének meghatározását kb. az aorta billentyű fölött 3 cm-rel, Ezzel párhuzamosan a systolés és diastolés vérnyomást monitoroztuk és rögzítettük. Az Aos mérése az aorta billentyű teljesen nyitott állapotában történt, az Aod mérése pedig a párhuzamosan monitorozott EKG QRS komplexusának csúcsán történt. Az eredményeket öt szív ciklus átlagaként adtuk meg. Az aorta elasztikus paramétereit

(aorta strain és stiffness) a következő egyenletek alapján határoztuk meg (Eren M, 2004):

$$\text{Aorta Strain (\%)} = 100 \times (\text{Aos} - \text{Aod}) / \text{Aod}$$

$$\text{Aorta Stiffness Index [beta]} = \ln (\text{SBP/DBP}) / \text{Aorta Strain}$$

4.2.4 Bal kamra (LV) dimenzióinak meghatározása és a térfogatok számítása

Minden vizsgálat során transthoracalis echocardiográfiát végeztünk, 2,5 MHz transzducer használatával, Philips Medical System, Bothell, USA készülékkel. A vizsgálat során a standard metszeteket, véráram- és szöveti Doppler görbéket rögzítettük (Lang RM, 2006). M-mód képből mértük a bal kamra végdiastolés (LVDD) és végsystolés (LVDS) átmérőjét, a hátsó fal (PW) végdiastolés vastagságát és az interventricularis septum (IVS) vastagságát. A fenti adatokból kiszámítható a frakcionális rövidülés (Fractional shortening = FS), a bal kamrai ejekciós frakció (EF) és a bal kamrai izomtömeg (LVM).

$$\text{FS} = (\text{LVDD} - \text{LVDS}) / \text{LVDD} \times 100$$

$$\text{EF} = (\text{LVDD}^2 - \text{LVSD}^2) / \text{LVDD}^2 \times 100 \text{ (egyszerűsített Quinones egyenletet)}$$

$$\text{LVM} = 0.8 [1.04 (\text{LVDD} + \text{ISV} + \text{PW})^3 - (\text{LVDD})^3] + 0.6$$

A testfelszínre korrigált LVM értéke az LVM index (LVMI) (Lang RM, 2006).

4.2.5 Diastolés funkció vizsgálata

Transmitrális Doppler echocardiographiával meghatároztuk a mitralis beáramlás korai (E) és késő diastolés (pitvari) komponens (A) csúcssebességét, ebből számítva az E/A hányadost. Szöveti Doppler (TDI) vizsgálat során a bal kamra több bazális szegmentumában és a mitralis anulus mediális és laterális részén is végeztünk szöveti Doppler méréseket, azonban statisztikai feldolgozásra a leginkább elterjedt laterális mitralis anulus korai (e') és késői (a') diastolés myocardialis szöveti sebesség értékek

kerültek. Meghatároztuk az e'/a' hányadost és a diastolés funkció vizsgálatára érzékenyebb E/e' arányt, mely a bal kamrai végdiastolés töltőnyomásra utal. (Kasner M, 2007). A nemzetközi ajánlások alapján diastolés diszfunkcióra utal, ha a mitralis anulus laterális részén mért $E/e' > 13$ (Nagueh SF, 2016). A fenti határérték alapján egyéni diastolés funkció meghatározására nem került sor, az eredményeket a statisztikai feldolgozás során csak folyamatos változóként értékeltük.

4.2.6 Statisztikai értékelés

A statisztikai értékelés során SAS for Windows 8.2 (Cary Inc, SAS Institute Inc, USA) programcsomagot használtunk. A vizsgált változók leírására az átlag $\pm$ szórás (SD) értéket adtuk meg. A vizsgált változók normál eloszlásának megfelelően a csoportok közötti összehasonlításra párosított t-próbát használtunk, míg nem normál eloszlású értékek esetén Wilcoxon tesztet. A folytonos változók közötti összefüggés leírására Pearson vagy Spearman korrelációt használtunk. A kontroll, a subclínikus hyperthyreosis és a hypothyreosis csoport összehasonlítására varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk Tukey poszt-hoc teszttel. A triglicerid szintek esetében a normál eloszlás eléréshez log-transzformációt használtunk. Lineáris regressziós analízist alkalmaztunk az FMD változás, az aorta tágulékenység változása és más paraméterek közötti összefüggés leírására. A különböző faktorok független hatását az FMD és aorta stiffness változására többszörös lineáris regressziószámítással állapítottuk meg. A többváltozós modellben az aorta stiffness változás, illetve az FMD változás szerepelt függő változóként, míg független változóként az ezekkel szignifikáns korrelációt mutató változók szerepeltek. $p < 0.05$ esetén tekintettük az eltéréseket statisztikailag szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1 A pajzsmirigyműködés és a cardiovascularis rizikó paraméterei

Subclinicus hyperthyreosisban alacsony TSH-t mértünk (0.24 ± 0.11 mU/L) normál tartományba eső fT_4 (18.39 ± 2.33 pmol/L) és fT_3 (4.79 ± 0.46 pmol/L) szintekkel.

Az T_4 hetes megvonását követően valamennyi betegnél sikerült elérni a manifest hypothyreosisra jellemző hormonszinteket: a TSH magas (89.82 ± 29.36 mU/L), az fT_4 (2.1 ± 1.24 pmol/L) és fT_3 (2.0 ± 0.82 pmol/L) alacsony volt.

A vérnyomás nem különbözött szignifikánsan subclinicus hyperthyreosisban ($125.82 \pm 7.02 / 85.18 \pm 5.82$ Hgmm) és manifest hypothyreosisban ($128.63 \pm 7.17 / 82.29 \pm 3.98$ Hgmm), és nem különbözött szignifikánsan az egészséges csoporttól sem ($126.3 \pm 5.67 / 84.21 \pm 4.56$ Hgmm). Hasonlóan a BMI-ben sem volt szignifikáns különbség összevetve a subclinicus hyperthyreosis, manifest hypothyreosis és egészséges kontroll csoport eredményeit (26.98 ± 4.56 vs. 27.34 ± 4.87 vs. 26.54 ± 3.45).

A koleszterin, triglicerid, LDL-C, homocisztein értékek szignifikánsan magasabbak voltak hypothyreosisban, mint subclinicus hyperthyreosisban. A triglicerid és HDL-C szint nem változott. A homocystein szint az egészséges csoportban volt a legalacsonyabb, hypothyreosisban a legmagasabb, míg subclinicus hyperthyreosisban a kettő közötti értéket találtunk. A CRP szintek átlaga mindkét állapotban 3.0 mg/L felett volt (nagy cardiovascularis rizikóról CRP > 3.0 mg/L, kis rizikóról CRP < 1.0 mg/L esetén beszélhetünk) (Fommei E, 2002); az értékek subclinicus hyperthyreosisban szignifikánsan magasabbak voltak. A fibrinogén és a vWF szint szignifikánsan magasabb volt subclinicus hyperthyreosisban a hypothyreosisos állapothoz képest, bár a

vWF átlagértékei mindkét állapotban a normális tartományon belül maradtak (3. táblázat).

3. táblázat: A pajzsmirigyműködés és a cardiovascularis rizikó egyes biokémiai paraméterei hypothyreosisban, subclinius hyperthyreosisban és egészséges önkéntesekben (átlag $\pm$ SD)

	Subclinius hyperthyreosis n=24	Hypothyreosis n=24	Kontroll n=22
TSH (mU/L)	0.24 $\pm$ 0.11#	89.82 $\pm$ 29.36*#	1.64 $\pm$ 1.05
fT ₄ (pmol/L)	18.39 $\pm$ 2.33	2.1 $\pm$ 1.24*#	12.16 $\pm$ 3.11
fT ₃ (pmol/L)	4.79 $\pm$ 0.46	2.0 $\pm$ 0.82*#	3.12 $\pm$ 0.54
Thyreoglobulin (ug/L)	1.07 $\pm$ 1.59	1.43 $\pm$ 1.71	1.34 $\pm$ 1.45
Koleszterin (mmol/L)	4.75 $\pm$ 1.14#	7.43 $\pm$ 1.23*#	5.12 $\pm$ 1.21
Triglicerid (mmol/L)	1.03 $\pm$ 0.74#	1.79 $\pm$ 1.12*#	1.32 $\pm$ 0.87
LDL-C (mmol/L)	2.7 $\pm$ 0.89#	4.55 $\pm$ 1.1*#	2.83 $\pm$ 1.02
HDL-C (mmol/L)	1.58 $\pm$ 0.42	1.95 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.56
homocisztein (umol/L)	9.62 $\pm$ 2.29#	12.95 $\pm$ 4.49*#	8.67 $\pm$ 0.87
CRP (mg/L)	5.55 $\pm$ 5.15#	4.39 $\pm$ 5.16*#	2.11 $\pm$ 0.21
vWF (%)	130.63 $\pm$ 29.97#	90.09 $\pm$ 25.92*#	92.36 $\pm$ 20.6
Fibrinogén (g/L)	4.01 $\pm$ 0.84#	3.23 $\pm$ 0.50*#	3.05 $\pm$ 1.2

TSH: szérumban thyrotropin; fT₄: szabad thyroxin; fT₃: szabad trijódthyronin; LDL-C: low-density lipoprotein koleszterin; HDL-C: high-density lipoprotein koleszterin; CRP: C-reaktív protein, vWF: von Willebrand faktor antigén

p <0.05 kontrollal összehasonlítva

* p <0.05 subclinius hyperthyreosisal összehasonlítva

5.2 Az FMD, NMD és NO eredmények önkontrollos vizsgálatban

Hypothyreosisban az FMD jelentősen kisebb volt, mint subclinius hyperthyreosisban ($6,79\pm4,44\%$ vs. $14,37\pm8,44\%$, $p<0.005$), míg a nitroglicerinnre adott válasz között nem volt különbség a két állapotban ($28,20\pm8,33\%$ vs. $29,27\pm14,19\%$, ns). Hypothyreosisban a kapott érték éppen meghaladta a kóros érték felső határát, míg subclinius hyperthyreosisban az FMD normál értéket mutat. Az NMD mindkét állapotban a normál tartományban volt. Az FMD mediátoraként szereplő NO szignifikánsan magasabb volt subclinius hyperthyreosisban a hypothyreosisos állapothoz képest (4. táblázat).

4. táblázat: FMD, NMD és NO vizsgálatának eredményei hypothyreosisban és subclinius hyperthyreosisban (átlag $\pm$ SD)

	Subclinius hyperthyreosis n=24	Hypothyreosis n=24	p
Alap átmérő (mm)	3.66 $\pm$ 0.27	3.60 $\pm$ 0.30	ns
Alap áramlás (mL/min)	80.21 $\pm$ 19.69	75.56 $\pm$ 18.52	<0.001
Dilatált átmérő (mm)	4.21 $\pm$ 0.25	3.9 $\pm$ 0.28	<0.005
Reaktív hyperaemia (mL/min)	156.34 $\pm$ 45.23	128.41 $\pm$ 34.23	<0.005
FMD (%)	14.37 $\pm$ 8.33	6.79 $\pm$ 4.44	<0.005
Nitroglicerinnre adott válasz (%)	29.27 $\pm$ 14.19	28.20 $\pm$ 8.33	ns
NO (μ mol/L)	32.34 $\pm$ 7.0	24.56 $\pm$ 6.71	<0.005

FMD: áramlás-mediált dilatáció; NO: nitrogén monoxid;

ns: nem szignifikáns

5.3 Az aorta strain és stiffness eredményei

Az aorta stiffness hypothyreosisban (6.04 ± 2.55 vs 3.92 ± 1.84 , $p < 0.05$), mind subclinicus hyperthyreosisban (9.27 ± 4.81 vs 3.92 ± 1.84 , < 0.01) szignifikánsan magasabb volt az egészséges kontrollok eredményeihez képest (5. táblázat).

A két hormonális állapot közül azonban a subclinicus hyperthyreosisban mért értékek mutattak kedvezőtlenebb, magasabb eredményt; az eltérés a hypothyreosis állapothoz képest statisztikailag szignifikáns volt (9.27 ± 4.81 vs 6.04 ± 2.88 , $p < 0.05$) (3. ábra).

5. táblázat: Az aorta stiffness és –strain eredményei hypothyreosisban, subclinicus hyperthyreosisban és egészséges önkéntesekben (átlag $\pm$ SD)

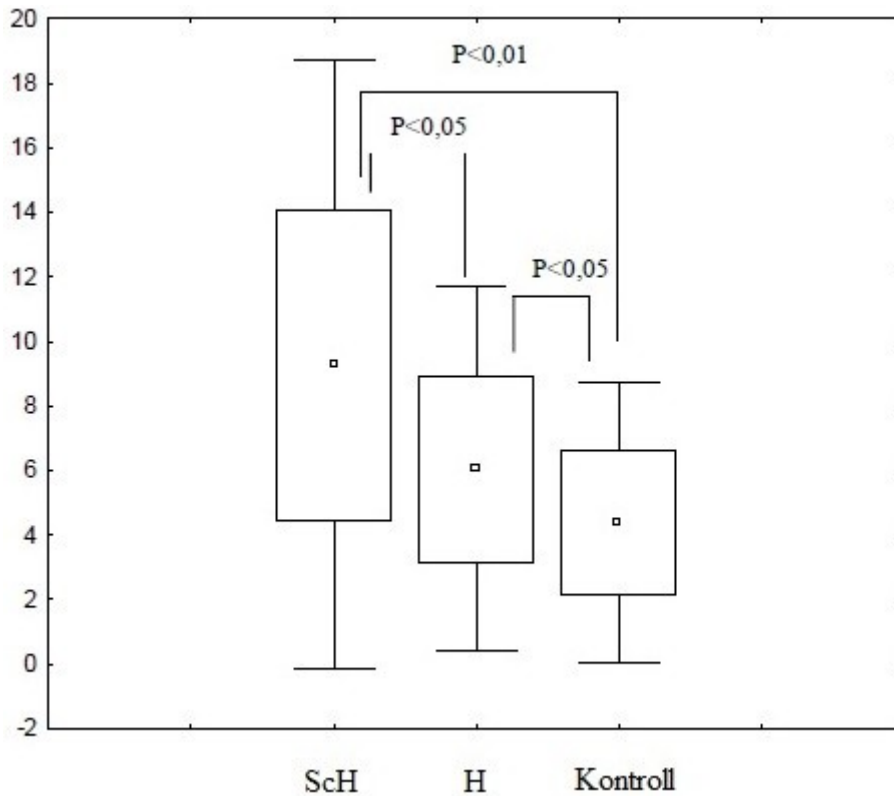
	Subclinicus hyperthyreosis n=24	Hypothyreosis n=24	Kontroll n=22
Aorta strain (%)	$5.2 \pm 2.24^{*+}$	$9.23 \pm 3.93\#$	11.23 ± 2.1
Aorta stiffness index (β)	$9.27 \pm 4.81^{*+}$	$6.04 \pm 2.55\#$	3.92 ± 1.84

$p < 0.05$ hypothyreosis kontrollal összehasonlítva

* $p < 0.05$ subclinicus hyperthyreosis kontrollal összehasonlítva

⁺ $p < 0.05$ subclinicus hyperthyreosis hypothyreosisal összehasonlítva

3. ábra: Az aorta stiffness subclinicus hyperthyreosisban (ScH), hypothyreosisban (H) és egészséges kontroll csoportban.



5.4 A bal kamra átmérői és abból számított paraméterek

A M-módban mért értékek (LVDD, LVSD, IVS, PW és FS) és a kétdimenziós vizsgálatok eredményei (LVM, LVMI és LVEF) nem különböztek szignifikánsan a négyhetes thyroxin megvonás után kialakult hypothyreosisban és subclinicus hyperthyreosisban, ha egészséges kontroll csoporttal hasonlítottuk össze (5. táblázat).

5. táblázat: A bal kamra dimenziói és az ejectios fractio hypothyreosisban, subclinicus hyperthyreosisban és egészséges kontrollokban

	Subclinicus hyperthyreosis (n=24)	Hypothyreosis (n=24)	Kontroll (n=22)
LVDD (mm)	49.47±3.92	48.71±2.76	50.12±2.54
LVSD (mm)	33.23±3.47	33.11±2.98	34.98±2.89
LVEF (%)	69.50±4.93	68.92±3.12	69.12±3.87
Fractional shortening (%)	32.87±3.89	32.12±3.56	32.98±4.11
IVS (mm)	8.94±1.13	8.75±1.19	8.45±2.11
PW (mm)	8.88±1.13	8.92±1.18	8.32±1.23
LVM (g)	152.34±17.32	152.95±21	148±16.34
LVMI (gm ⁻²)	87.9±12.18	87.98±11.21	85.34±6.78

LVDD: bal kamra végdiastolés átmérője, LVDS: bal kamra végsystolés átmérője, LVEF: bal kamra ejectios fractio, PW: a hátsó fal végdiastolés vastagsága, IVS: az interventricularis septum vastagsága, LVM: bal kamra tömege, LVMI: bal kamra tömegindex.

5.5 Diastolés funkció

E-, A-, és e'-értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak mind subclinicus hyperthyreosisban, mind hypothyreosisban az egészséges kontroll csoporthoz képest. Az a'-érték szignifikánsan magasabb volt mindkét dyshormonális állapotban összevetve az egészséges csoporttal. Az E/A és e'/a' hányados szignifikánsan kisebb volt hypothyreosisban és subclinicus hyperthyreosisban az egészséges csoporthoz képest; a legalacsonyabb értéket subclinicus hyperthyreosisban kaptuk. Az E/e' meghatározása során mindkét dyshormonális állapotban magasabb értékeket találtunk az egészséges

kontroll csoporthoz képest. A szívfrekvencia hypothyreosisban alacsonyabb, subclinicus hyperthyreosisban magasabb volt (6. táblázat).

6. táblázat: Diastolés funkció hypothyreosisban, subclinicus hyperthyreosisban és egészséges csoportban.

	Subclinicus hyperthyreosis (n=24)	Hypothyreosis (n=24)	Kontroll (n=22)
E (cm/s)	60.30±10.53 [#]	62.98±9.76 [#]	72.12±7.23
A (cm/s)	43.75±9.37 [#]	42.71±7.78 [#]	45.23±4.67
E/A	1.37±4.16 [#]	1.47±3.67 [#]	1.59±3.67
e' (cm/s)	5.52±0.89 [#]	5.78±1.02 [#]	5.96±1.23
a' (cm/s)	5.48±0.9 [#]	5.08±1.11 ^{#*}	4.45±1.34
e'/a'	1.0±0.14 [#]	1.13±0.98 ^{#*}	1.34±1.02
E/e'	10.99±1.7 [#]	10.47±1.0 [#]	9.85±2.28
szívfrekvencia (ütés/perc)	78.35±7.23 [#]	70.6±6.78 ^{#*}	72.63±6.16

E: bal kamrai beáramlás korai komponens, A: bal kamrai beáramlás pitvari komponens, e': laterális mitralis anulus korai diastolés szöveti sebessége TDI-vel, a': a laterális mitralis anulus késői diastolés szöveti sebessége TDI-vel

p < 0.05 kontrollal összehasonlítva

*p < 0.05 subclinicus hyperthyreosisal összehasonlítva

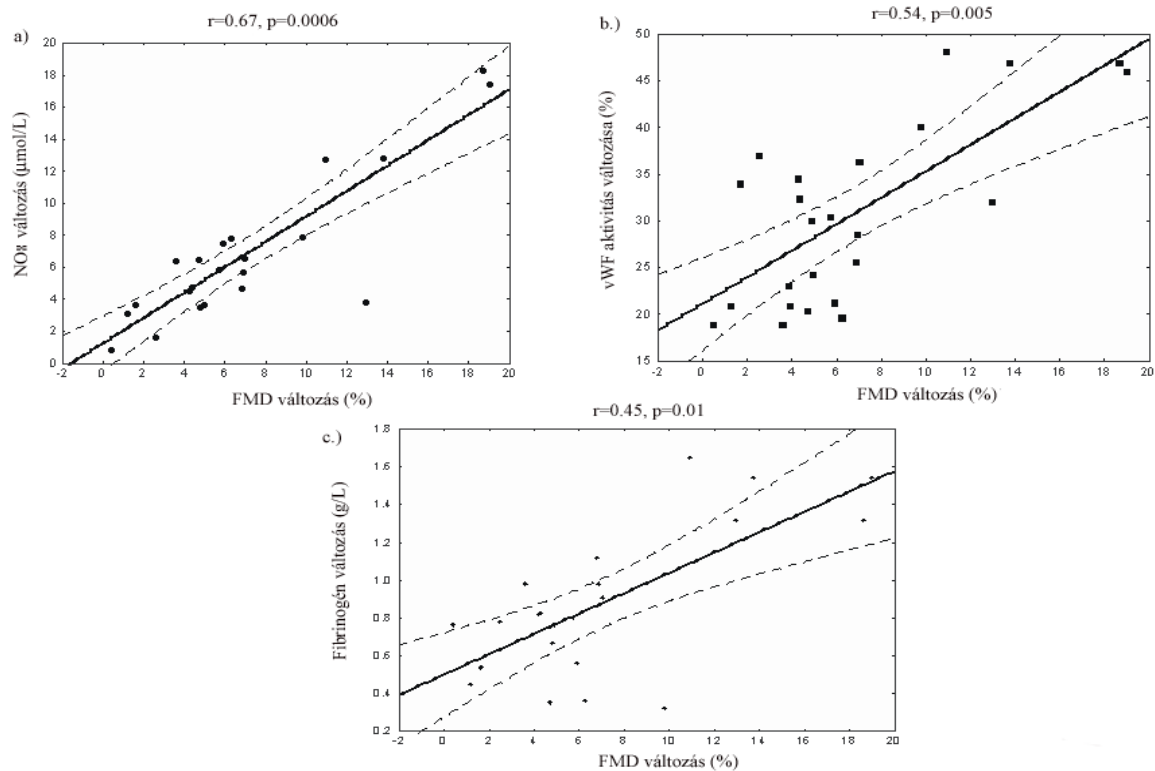
5.6 A mért humoralis és érfa paraméterek összefüggései

Lineáris regressziós analízist alkalmazva pozitív korrelációt mutattunk ki az FMD változása és az NO (r=0.67, p=0.0006), a vWF (r=0.54, p=0.005) és a fibrinogén (r=0.45, p=0.01) szintek változása között (4. ábra). Nem találtunk kapcsolatot az LDL-C és FMD változása között.

Az fT_4 , fT_3 és TSH változások nem korreláltak az FMD változással (FMD vs. fT_3 $r=-0.14$, $p=0.56$, FMD vs fT_4 $r=-0.18$, $p=0.48$, FMD vs TSH $r=-0.17$, $p=0.52$), a vWF változással (vWF vs. fT_3 $r=-0.21$, $p=0.55$, vWF vs. fT_4 $r=-0.24$, $p=0.21$, vWF vs. TSH $r=-0.03$, $p=0.78$), és az NO változással (NO vs. fT_3 $r=-0.11$, $p=0.67$, NO vs fT_4 $r=-0.13$, $p=0.45$, NO vs TSH $r=-0.21$, $p=0.21$).

4. ábra: Az NO (a), vWF (b), a fibrinogén (c) és az FMD közötti lineáris korreláció.

Szaggatott vonalak: 95%-os megbízhatósági határok.



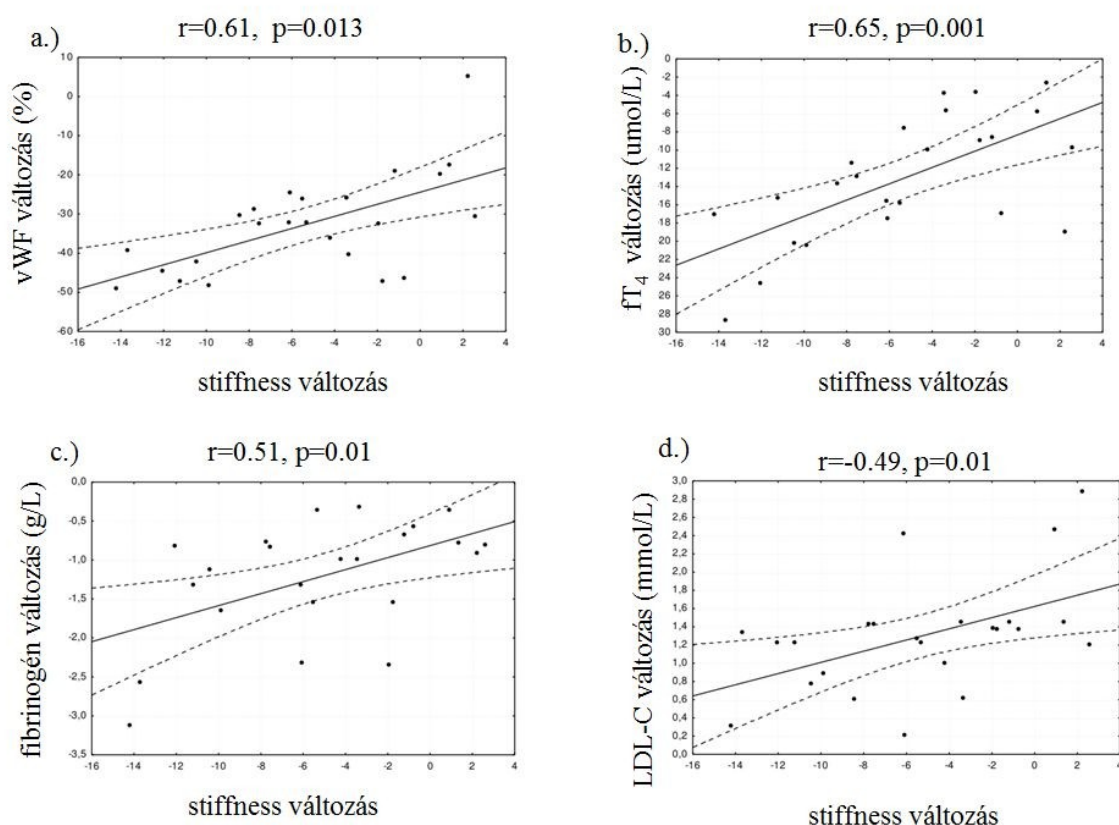
FMD: flow mediated dilatation; NO: nitrogén monoxid; vWF: von Willebrandt factor

Többszörös lineáris regressziós analízis során az NO, a vWF, a fibrinogén, az fT_4 és az LDL-C szintek, mint független változók kapcsolatának mértéket az FMD

változásával határoztuk meg. Az FMD változása a szérum NO és fibrinogén szintjével mutatott független összefüggést.

Lineáris regressziós analízist alkalmazva pozitív korrelációt mutattunk ki az aorta stiffness index változása és a vWF faktor változása ($r=0.61$, $p=0.013$), az fT_4 változása ($r=0.65$, $p=0.01$) és a fibrinogén változása ($r=0.51$, $p=0.01$) között (5. ábra), míg negatív korrelációt mutattunk ki az aorta stiffness és LDL-C változása között ($r= - 0.49$, $p=0.01$).

5. ábra: Korreláció az aorta stiffness változás és a vWF változás (a.), fT_4 változás (b.), a fibrinogén változás (c.) és az LDL-C változás (d.) között. Szaggatott vonalak: 95%-os megbízhatósági határok.



vWF: von Willebrand faktor; fT_4 : szabad thyroxin; LDL-C: low-densitiy lipoprotein koleszterin

Többszörös lineáris regressziós analízis során a vWF, fibrinogén, fT₄ és LDL-C szintek, mint független változók kapcsolatának mértéket az aorta stiffness változásával határoztuk meg. Az aorta stiffness változása a vWF és fT₄ szintjével mutatott független összefüggést.

6. MEGBESZÉLÉS

Munkám célja a tartós subclinicus hyperthyreosis és az átmeneti, de jelentős hormoneltéréssel járó manifest hypothyreosis cardiovascularis hatásának tanulmányozása volt. Ezek az állapotok a DTC miatt gondozott betegekben folyamatosan (subclinicus hyperthyreosis) vagy rendszeresen (hypothyreosis) előfordulnak; a veszélyesebbnek gondolt alapbetegségük tartós remisszióban tartása céljából tudatosan idézzük elő őket. Az eredmények azonban a más mechanizmussal, a működészavarral járó pajzsmirigybetegek során kialakuló, hasonló irányú és mértékű hormoneltérések vascularis hatásának megértését is segíthetik.

A DTC miatt gondozott betegekben rövid idejű iatrogen hypothyreosisban és exogén subclinicus hyperthyreosisban meghatároztuk az endothel funkciót FMD módszerrel, ezzel összefüggésben mértük az NO szintet, valamint a véralvadási rendszer működésére utaló fibrinogént és vWF-t; utóbbi az endothelfunkció és -sérülés markere is. A metabolikus paraméterek, az aorta stiffness, és a szív systolés- és diastolés funkciójának meghatározásával további releváns paraméterek összehasonlítására nyílt lehetőségünk. A potenciálisan zavaró betegségben és állapotokban szenvedőket a vizsgálatba nem vontuk be. A paramétereket ugyanazon betegnél, két különböző időpontban, két különböző funkcionális pajzsmirigy állapotban hasonlítottuk össze önkontrollos vizsgálatban; így a subclinicus hyperthyreosisról és a manifest

hypothyreosisról jobban összehasonlítható adatokat nyertünk. A szívultrahang vizsgálattal nyert paramétereket egészséges kontrollok értékeivel is összevetettük.

Eredményeink alapján subclínicus hyperthyreosisban az FMD-vel meghatározott endothelfunkció jobbnak bizonyult, mint manifeszt hypothyreosisban. Ez előrevetíti hypothyreosisban az atherosclerosisra való fokozott hajlamot, de betegeinkben csak rövid ideig áll fenn ez az állapot: az exogén T₄ javítja az endothel működését, subclínicus hyperthyreosisban az FMD javul. Az NO az FMD kialakulásának mediátora, így – ahogy azt vizsgálatunk is mutatja – az FMD javulásával párhuzamosan emelkedett az NO szint, ami független befolyásolója az FMD javulásának a regressziós analízis alapján. Nem volt szignifikáns összefüggés az FMD változás és LDL-C változása között. Míg FMD-vel az endothel funkció, addig az aorta stiffness-szel az egész érfal viselkedése vizsgálható, mely szintén szoros összefüggést mutat a cardiovascularis rizikóval. Ennek meghatározása során vizsgálatunk szerint a subclínicus hyperthyreosis mutatta a legkedvezőtlenebb eredményt, összevetve hypothyreosis-sal és az egészséges kontroll csoport eredményével. Hasonló eredményt kaptunk a diastolés funkció vizsgálata során. A vWF és a fibrinogén, mint a cardiovascularis rizikóval összefüggő véralvadási faktorok vizsgálata során a hypothyreosis-hoz képest szignifikánsan emelkedett ezen véralvadási paraméterek szintje T₄ kezelés mellett. Az egyéb ismert cardiovascularis rizikófaktorok közül, a vártak megfelelően, atherogén lipidprofilt és magasabb homocisztein-szintet találtunk hypothyreosisban. Mindkét hormonális állapotban atherosclerosisra hajlamosító low-grade gyulladást találtunk a CRP értékek alapján.

Az FMD vizsgálati módszer alkalmas az atherosclerosis korai stádiumának, az endothel diszfunkciónak a kimutatására. Az irodalmi adatokkal összhangban vizsgálatunkban a rövid ideig tartó, iatrogen hypothyreosisban szignifikánsan rosszabb

FMD értéket mértünk (Lekakis J, 1997; Dagre AG, 2007), mint subclinius hyperthyreosisban. Korábbi vizsgálatok egybehangzóan kóros FMD-t mutattak ki hypothyreosisban és subclinius hypothyreosisban (Lekakis J, 1997; Cikim AS, 2004), de hyperthyreosisban és subclinius hyperthyreosisban megoszlának a vélemények az FMD alakulásáról. Manifeszt hyperthyreosisban egyértelműen nő az FMD érték (Ho WJ, 2007; Napoli R, 2001), de subclinius hyperthyreosisban, ezen belül T₄ kezelés mellett kialakuló iatrogén eltérésben, kóros értékeket mutattak ki néhány vizsgálatban (Yavuz DG, 2008; Hosseini SM, 2016). A különböző hormonális állapotokban a FMD-vel megegyező irányban változtak az NO szintek, mely központi szerepet játszik az FMD mechanizmusában. Lineáris regressziós vizsgálatban az FMD változása az NO szinttel mutatott független összefüggést. Az FMD, NO és a pajzsmirigyhormonok változása között nem találtunk szignifikáns összefüggést.

Hyperthyreosisban az artériás stiffness alakulásáról a rendelkezésre álló irodalmi adatok ellentmondásosak (Palmieri EA, 2004; Obuobie K, 2002a; Kang C, 2015; Delitala AP, 2015). Exogén subclinius hyperthyreosisban Shargorodsky és munkatársai csökkent elaszticitást mutattak ki a kis és nagy artériákban, mellyel saját vizsgálatunk eredménye is összecseng (Shargorodsky M, 2006). Vizsgálatunkban az aorta echocardiographiával mért systolés és diastolés átmérőiből meghatározott érfali stiffness subclinius hyperthyreosisban volt a legmagasabb, tehát legkedvezőtlenebb. Normál esetben a bal kamrai ejekció eredményeként az aorta ascendensben kialakuló primer pulzusnyomás-hullám végigfut az aortán, majd visszaverődik az aorta bifurkáció magasságából, és még a systole ideje alatt visszatér az aorta gyökbe, ahol reflektált hullám formájában ráakodik a primer hullámra. Ebből meghatározható egy augmentációs index, mely minél nagyobb, annál nagyobb az érfal merevség. Palmieri és munkatársai azzal magyarázták az artériás stiffness emelkedését hyperthyreosisban,

hogy a magasabb szívfrekvencia következtében a rezisztenciaereken előrehaladó pulzushullám hamarabb verődik vissza a systole alatt és így egy magasabb primer hullámra rakódik rá. A bisoprolol kezelés (β 1-adrenerg blokádnak) feltehetőleg a szívfrekvencia csökkentésével csökkentette az artériás stiffnesszt (Palmieri EA, 2004). Hypothyreosisban mások eredményeihez hasonlóan (Obuobie K, 2002b; Dagre AG, 2005) emelkedett stiffnesszt találtunk az egészséges csoporthoz képest, de ez nem volt olyan nagy mértékű, mint subclinicus hyperthyreosisban.

A pajzsmirigyhormonoknak számos direkt és indirekt hatása van az érfalra, ezen belül külön az endothelre és külön az erek simaizomzatára is. A pajzsmirigyhormonok mindkét helyen non-genomikus úton is aktiválják a NO-szintáz, vasodilatációt eredményezve (Hiroi YKH, 2006; Carrillo-Sepúlveda MA, 2010). A T_3 az erek simaizomzatában a matrix Gla proteinek szintjét jelentősen emeli, melyekről ismert, hogy védő hatást fejtenek ki az érfal kalcifikációjával szemben. Állatkísérletekben a T_3 fokozta a vasodilatátor hatású adrenomodullin expresszióját endothel sejteken és érfali simaizomsejteken is. Emellett a T_3 fokozza az erek simaizomzatában lévő AMP hidrolízisét, mely így lokálisan a vasodilatátor hatású adenosin szintjét emeli. Az angiotenzin II receptor downregulációját is kimutatták az erek simaizomzatában T_3 adagolása mellett (Ichiki T, 2016). Míg a pajzsmirigyhormonok a vascularis rezisztenciát csökkentik, addig ezek hiánya éppen ellenkező hatást vált ki, növelve az artériás stiffnesszt. Súlyos hypothyreosisban az érfal myxoedemája is szerepet játszhat a stiffness emelkedésében (Obuobie K, 2002). Adataink alapján mind a manifest hypothyreosis, mind a iatrogén subclinicus hyperthyreosis megnövekedett stiffnesszt eredményez, egybehangzóan az irodalmi adatokkal; a keringő szabad T_4 szint U-alakú összefüggést mutat a stiffnessszel. Más vizsgálathoz hasonlóan eredményeink is azt mutatják, hogy a hormonszint pozitív korrelációt mutatott az aorta tágulékenységének

változásával, és annak független meghatározójának bizonyult (Delitala AP, 2015). Subclinius hyperthyreosisban és manifeszt hypothyreosisban is „low-grade” gyulladást detektáltunk más vizsgálatokhoz hasonlóan (Popławska-Kita A, 2013; Christ-Crain M, 2003). Az érfali gyulladás a kollagén és elasztin degradációját eredményezi, megváltozik a proteoglycánok összetétele és az érfal hidratációja, mely az erek mediájának kalcifikációjához, ezen keresztül a stiffness növekedéséhez vezet (Tomiya H, 2010).

Subclinius hyperthyreosisban az aorta tágulékonyság csökkenését mértük, míg az FMD jobb értéket mutatott hypothyreosishoz képest. Míg az aorta tágulékonyság változását egy krónikusan fennálló hatás hozza létre, mely az egész érfalat érinti, addig az FMD egy akut hatást mér, melynek alapja az endothelium működése. Így előfordulhat, hogy az érfali stiffness már emelkedik, de az endothel működése megfelelő (Yokoyama H, 2011)

Hasonlóan az aortafal tágulékonyságához, a diastolés funkció mind subclinius hyperthyreosisban, mind manifeszt hypothyreosisban csökkent az egészséges kontroll csoporthoz képest; a legrosszabb diastolés funkciót subclinius hyperthyreosisban észleltük. Korábbi vizsgálatok már kimutatták DTC miatti szupressziós dózisú T₄ adagolás mellett a diastolés funkció romlását egészségesekhez képest; a vizsgálatok egy részében a bal kamra izomtömegének növekedését hozták összefüggésbe ezzel a változással (Abdulrahman RM, 2010; Biondi B, 2002; Dorr M, 2005). A pathomechanizmus részletei nem pontosan ismertek. A pajzsmirigy hormonok csökkentik a szisztémás vascularis rezisztenciát és aktiválják a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert. Következmenyes nátrium-reabszorpció, megnövekedett keringő vértérfogat és preload eredményezi a megnövekedett cardiac output-ot (Klein I, 2007). A tartósan fennálló subclinius hyperthyreosis a szív megemelkedett utóterhelését

eredményezi, mely a kontraktilis proteinek szintézisének emelkedéséhez és a sarcoplasmaticus reticulum Ca-ATPáz aktivitásának csökkenéséhez vezet; utóbbi a kalcium sarcoplasmaticus reticulumba történő visszavételét csökkenti, így lassítva a relaxációt a diastole alatt a hypertrophias myocardiumban. Ez ellentétes azzal a mechanizmussal, ami a T_3 Ca-ATPáz aktivitásának fokozásáról ismert. Valószínű, hogy a negatív hatást okozó krónikusan megnövekedett szívizomterhelés hatása erősebb a pajzsmirigyhormon pozitív hatásával szemben (Biondi B, 2005). Az eltérés reverzibilis, az euthyreoid állapot elérését követően javul (Biondi B, 2012). Egy korábbi vizsgálathoz (Rodondi N, 2008) hasonlóan azonban mi sem találtunk nagyobb bal kamrai izomtömeget subclinicus hyperthyreosisban, és nem mértünk szignifikáns eltérést a két dyshormonális állapotban. Utóbbinak elsősorban az lehet a magyarázata, hogy a bal kamra tömeg számításánál alkalmazott 2D vezérelt M-mód ilyen rövid távon nem tud érdemi változást kimutatni. Az eredményeket a teljesség igényére való tekintettel közöltük. Állatmodellben a szív össz-kalcium tartalmának növekedését és ezzel párhuzamosan megnövekedett diastolés stiffness-ét mutatták ki hyperthyreosisban, mely a T_3 -nak a Ca-influxban betöltött szerepével magyarázható és verapamil típusú Ca-csatorna blokkolóval csökkenthető (Levick S, 2005). Hypothyreosisban a diastolés diszfunkció a pajzsmirigy hormonok hiányának a következménye. Csökken a sarcoplazmatikus reticulum Ca-ATPáz aktivitása, a phospholambán expressziója nő, mely diastole alatt lassúbb relaxációt eredményez (Fazio S, 2004). A myxoedema következtében a myofibrillumok duzzanata, a mucopolyszacharidok akkumulációja is kimutatható (Kahaly GJ, 2005).

A stiffness és a diastolés funkció meghatározásakor kapott eredmények alapján feltételezzük, hogy a négy hetes T_4 megvonás nem elegendő, hogy szöveti szinten a súlyos hypothyreosisra jellemző eltérések teljes mértékben kialakuljanak; ez

magyarázhatja a relatíve kedvezőbb eredményeket hypothyreosisban. A subclinicus hyperthyreosis kedvezőtlen hatásai azonban tartósan, hónapokig fennállnak, ezért a DTC-s betegek szempontjából ezek az eltérések fontosabbak.

Vizsgálatunkban hypothyreosisban az erre az állapotra ismertén jellemző atherogén lipideltéréseket találtuk: magas koleszterin, LDL-C és triglicerid szintet mértünk (Duntas LH, 2002). Hypothyreosisban az LDL-C féléletideje nő, mivel csökken a koleszterin kiválasztása, csökken az LDL clearance a májban lévő LDL-receptorok számának csökkenése miatt (Duntas LH, 2002). A hypothyreosis atherogén hatását fokozza a chylomicron maradékok clearance-ének csökkenése: a koleszterol-észter transzfer protein, a hepatikus-lipáz és lipoprotein-lipáz aktivitás is csökken (Biondi B, 2004), csökken a triglicerid plazmából történő eltávolítása. Az atherogenitást fokozza, hogy hypothyreosisban fokozódik az LDL oxidációja (Sundaram V, 1997). Ezek az eltérések reverzibilesek, T₄ kezelés hatására rendeződnek (Duntas LH, 2002), mivel a pajzsmirigyhormonok szabályozzák a lipoprotein transzportban szerepet játszó kulcsenzimek működését. A pajzsmirigyhormonok a májban fokozzák a de novo koleszterin szintézist a hydroxymethyl-glutaryl coenzim A-reduktáz (HMG CoA) indukciója révén, de hyperthyreosisban mégsem nő a koleszterin-szint, mert ezzel párhuzamosan az T₄ hatására az LDL-C lebomlása fokozódik. A T₄ az LDL-lel komplexet képezve kapcsolódik az LDL-receptorhoz és ezen az úton is bejut a sejtbe, valamint nő az LDL-receptorok száma is (Benvega S, 1990). Vizsgálatunkban a HDL-C szint hypothyreosisban valamivel magasabb volt, mint subclinicus hyperthyreosisban, de ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Hypothyreosisban a magasabb HDL-C oka nem tisztázott, feltételezhető a csökkent adrenerg szabályozásnak a lipolysisre kifejtett hatása és ezzel párhuzamosan a perifériás lipoprotein-lipáz aktivitásnak a csökkenése (Duntas LH, 2002).

Az LDL-C és FMD összefüggésének vizsgálata során nem találtunk szignifikáns összefüggést az FMD változás és LDL-C változása között, mely arra utal, hogy az T₄ kezelés nem a kóros lipid profil rendezése útján javítja az FMD-t, hanem a pajzsmirigyhormonoknak közvetlen hatása lehet az endothel sejtekre, melyet korábbi vizsgálatok is alátámasztottak (Papaioannou GI, 2004; Cikim AS, 2004). Ez a hatás a szignáltranszdukciós útvonalak módosításával és az NO-szintáz expressziójának fokozásával eredményez NO felszabadulást és következményes vasodilatációt (Osmak-Tizon L, 2014). A stiffness és az LDL-C változása közötti negatív korreláció ellentmond az ismert irodalmi adatoknak (Lechmann ED, 1998; Wilkonson IB, 2002). Azonban subclinicus hyperthyreosisban, mint ahogyan az várható volt (Duntas LH, 2002), az LDL-C szint csökkent, míg a pajzsmirigyhormon többlet a stiffness emelkedését okozta.

Az „újabb” kockázati faktorok közül a homocisztein szignifikánsan magasabb szintjét mértük manifeszt hypothyreosisban. Korábban számos vizsgálat hasonló eredményt mutatott, legyen az tartós (Morris MS, 2001; Christ Crain M, 2003), vagy vizsgálatunkhoz hasonlóan a T₄ megvonást követő iatrogen, rövid ideig tartó állapot (Lien EA, 2000). A homocisztein független rizikófaktor a coronariasclerosisnak, mely az LDL-oxidáción, endothel diszfunkción és az endothel sejtek sérülésén keresztül fejti ki hatását (Ichiki T, 2010). Hypothyreosisban a máj metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) enzim aktivitása csökken. Ez az enzim a homocisztein remetilációját végzi methioninná, ezért csökken a homocisztein metabolizmusa és kiválasztása a vesében (Cappola AR, 2003). Mindezek az eltérések szintén reverzibilisek, T₄ adása mellett a homocisztein-szint normalizálódik (Morris MS, 2001; Christ-Crain M, 2003). Míg hyperthyreosisban ismert az alacsonyabb homocisztein-szint (Bjørn G Nedrebø, 2001; Demirbas B, 2004), addig subclinicus hyperthyreosisban a homocisztein-szint alakulásáról eddig nem voltak adatok. Az T₄ független meghatározója a plazma

homocisztein-szint változásának (Diekman MJ, 2001). Eredményeink alapján subclinicus hyperthyreosisban szignifikánsan alacsonyabb homocisztein-szintet mértünk, mint hypothyreosisban, melynek mechanizmusa a hyperthyreosisban észlelhető MTHFR enzimaktivitás fokozódásával függhet össze. Ugyanakkor az egészséges kontroll csoporthoz képest magasabb volt ez az érték, mely alapján a homocisztein-szint emelkedése is hozzájárulhat a cardiovascularis rizikó növekedéséhez subclinicus hyperthyreosisban is.

Mindkét általunk vizsgált hormonális állapotban a CRP szintje meghaladta a nagy cardiovascularis kockázatot jelentő 3 mg/L határt (Pearson TA, 2003) és az emelkedés subclinicus hyperthyreosisban szignifikánsan nagyobbak bizonyult. Irodalmi adatok szerint a CRP manifeszt és subclinicus hypothyreosisban egyaránt emelkedik az egészséges kontrollokhoz képest (Christ-Crain M, 2003). Nem találtunk szignifikáns összefüggést a CRP, homocisztein, LDL-C és az fT₃, fT₄ és TSH szintek között.

A cardiovascularis mortalitást és morbiditást meghatározó atherothrombosis kialakulásában a véralvadási rendszer prothromboticus eltérései fontos szerepet játszanak. Kísérleti eredmények azonban arra utalnak, hogy az artériás thromboembólián túlmenően az atherosclerosis progressziójában is meghatározó lehet a véralvadási rendszer aktiválódása (Borissoff JJ, 2011). A vWF-szint és a fibrinogénszint emelkedés, és az artériás thrombosisok, így a myocardiális infarctus, az ischaemias stroke, a cardiovascularis mortalitás közötti összefüggés jól ismert (Lip GY, 1997; Danesh J, 2005).

A pajzsmirigyhormon-eltérések alapvetően befolyásolják a véralvadási rendszert (Squizzato A, 2007), ezért felmerül, hogy ezen keresztül hatnak a cardiovascularis rizikóra. Vizsgálatunkban a vWF és fibrinogén szinteket határoztuk meg hypothyreosisban és subclinicus hyperthyreosisban. T₄ adása mellett a fibrinogén és a

vWF szignifikáns emelkedését észleltük más vizsgálatokhoz hasonlóan (Stuijver DJ, 2012; Horacek J, 2015), mely növelheti a cardiovascularis kockázatot ebben az állapotban. Hyperthyreosisban a hemosztázis egyensúlya a fokozott alvadékonyság és a fibrinolysis csökkenése irányába tolódik el (Erem C, 2002; Gullu S, 2005), melyért a nyolcas véralvadási faktor (FVIII), a vWF, a fibrinogén és a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) emelkedése felelős. Ezek az eltérések manifeszt és subclinius hyperthyreosisban egyaránt megfigyelhetők, függetlenül attól, hogy a hyperthyreosis exogén vagy endogén eredetű (Stuijver DJ, 2012). Hypothyreosisban csökken a vWF és a fibrinogén szint (Erem C, 2003; Homoncik M, 2007), melynek oka a máj fehérjeszintetizáló funkciójának csökkenése, míg pajzsmirigyhormonok hatására a fehérjeszintézis fokozódik (Sevim G, 2005). Emellett a pajzsmirigyhormonok közvetlen serkentő hatást fejtenek ki a véralvadási faktorok transzkripciójára, így a fibrinogén szintézisére is (Shih CH, 2004). Ez a magyarázata, hogy a manifeszt, súlyos hypothyreosis a véralvadási rendszer csökkent működését eredményezi vérzési hajlammal, a normál mennyiségű fibrin degradációjának fokozódásával. Ugyanakkor enyhe hypothyreosisban a fibrinolysis csökkenését mutatták ki, mely növelheti a myocardialis infarctus kockázatát (Chadarevian R, 2001). A pajzsmirigyhormonok prokoaguláns és antifibrinolitikus hatását bizonyítják azok a vizsgálatok, ahol T₄ kezelés mellett dózis-dependens módon emelkedett a vWf, PAI-1 szintje (van Zaane B, 2011). Subclinius hyperthyreosisban, DTC miatt T₄ szupressziós kezelésben részesülő betegekben magasabb fibrinogén, VIII faktor és PAI-1 szintet találtak (Horne MK, 3rd, 2004; Horacek J, 2015). Ezen eltérések alapján feltételezhető, hogy a hyperthyreosis növeli a vénás thromboemboliás megbetegedések kockázatát, de az ezzel kapcsolatos eddigi vizsgálatok eredményei ellentmondásosak (Stuijver DJ, 2012).

A vWF az endothel sejtekben és megakariocytákban termelődik, ezáltal az endothel aktiválódásának, sérülésének jelzője is. A véralvadásban fontos szerepet tölt be, az érfalsérülést követően a thrombocytaakat rögzíti az érfalhoz, emellett védi a FVIII a keringésben a degradációtól. A vWF endothelialis felszabadulását a Weibel-Palade testekből gátolja az NO, ezáltal minden olyan hormon (többek között az T_4), amely aktiválja az eNOS-t, csökkenti a vWF szintjét a keringésben (Vischer UM, 2006). A nyíró erő (shear-stressz) fokozódása azonban vWF felszabadulást eredményez (Galbushera M, 1997), feltehetően az endothel károsodása útján. Vizsgálatunkban subclinicus hyperthyreosisban mértünk a legmagasabb vWF szinteket, mely megnövekedett nyíróerő és a megnövekedett NO szintjének eredőjeként jöhet létre. A magas vWF szint összefüggést mutat a magasabb cardiovascularis rizikóval, de a pontos pathomechanizmus nem ismert (van Schie MC, 2011). Kérdéses, hogy a vWF csupán biomarkerként szerepel-e, vagy oki összefüggést mutat a cardiovascularis betegségek kialakulásával.

A plazma fibrinogén a fibrin prekursora, mely a fő alvadási fehérje, fontos szerepet játszik a vér viszkozitásának kialakításában és a thrombocytá-aggregációban is, emellett akut-fázis protein. A májban és a fibroblastokban termelődik. A fibrinogénszintet a genetikai faktorok mellett befolyásolja az életkor, a testmozgás, a dohányzás, alkoholfogyasztás, és BMI, ez lehet az etiológia kapocs az életmód a cardiovascularis rizikó között (Krobot K, 1992). Számos vizsgálat pozitív összefüggést mutatott a plazma fibrinogén szintje és a cardiovascularis megbetegedések között. (Danesch J, 2005). A magasabb fibrinogénszint fokozza a vér viszkozitását és így a véráram nyíró erejét, fokozódik a vörösvértestek aggregációja, befolyásolja a vasoaktivitást, az endothel permeabilitását (Lominadze D, 2010). Ismert a szív-érrendszeri betegségek és a fibrinogénszint közötti pozitív korreláció (Danesch J, 2005).

Az általunk vizsgált hemosztázis paraméterek változásai pozitív összefüggést mutattak az FMD- és aorta stiffness változásával. Ez ellentmond annak a fentebb ismertetett irodalmi adatnak, hogy az NO, mint az FMD mediátora a vWF felszabadulására gátló hatást fejt ki, így az FMD és vWF szintje között inverz összefüggést kellett volna kapnunk (Vischer UM, 2006). Ugyanakkor a pajzsmirigyhormonok prothrombotikus hatása részben a vWF szint emelkedésében nyilvánul meg. Vizsgálatunkban, mások eredményéhez hasonlóan, azonban a vWF nem korrelált a fT_4 -gyel. Ez utóbbi arra utal, hogy az fT_4 önmagában nem játszik szerepet a vWF szintjének meghatározásában, tehát nem befolyásolja annak szintézisét és metabolizmusát az endothelben (Nagasaki T, 2004). Így a vWF szintjét két ellentétes hatás eredője határozhatja meg. T_4 hatására az endothelfunkció jelentős javulása mutatható ki FMD vizsgálattal, és ezzel párhuzamosan nő az NO koncentráció és rendeződik a kóros lipidprofil; mindezek a cardiovascularis kockázat csökkenése irányában hatnak, és nagy valószínűséggel kompenzálják a magasabb fibrinogén szint és vWF szint kedvezőtlen vascularis hatását. Míg a vWF az aorta stiffnessnek, addig a fibrinogén az FMD-nek volt a független meghatározója regressziós analízis során; mások is hasonló következtetésre jutottak (Nagasaki T, 2004; Palmieri V, 2001).

Vizsgálataink további adatot szolgáltatnak a subclinicus hyperthyreosis cardiovascularis kockázatot növelő hatásához. Eredményeink bizonyítják, hogy a DTC miatt gondozott betegek mind a tartós thyroxin szuppresszió, mind a rövid ideig tartó hypothyreosis során ki vannak téve a fokozott cardiovascularis kockázatot kialakító eltéréseknek. Ez különösen a hosszú ideig fenntartott subclinicus hyperthyreosis esetén lehet fontos, mivel társbetegségek esetén fokozódhat a cardiovascularis morbiditás és mortalitás. Feltételezésünk szerint az átmeneti hypothyreosis rövid ideje nem elegendő, hogy a hypothyreosisra jellemző súlyos cardiovascularis eltérések kialakuljanak. Ezért

is fontos, hogy a DTC miatt kezelt betegek megfelelő rizikóbesorolása megtörténjen és reklassifikációt követően meghatározzuk a thyroxin szupresszió maximális mértékét és idejét, figyelembe véve a tumorrecidíva kockázatát és a beteg társuló betegségeit is.

7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

- DTC miatt gondozott betegekben meghatároztuk az FMD-t subclinicus hyperthyreosisban és manifeszt hypothyreosisban. Eredményeink alapján a négy hetes T_4 elhagyás után, manifeszt hypothyreosisban rosszabb FMD értéket mértünk, mint subclinicus hyperthyreosisban.
- Az FMD-vel pozitív korrelációt mutatott az NO értéke mindkét hormonális állapotban és az NO változása független meghatározója volt az FMD változásának.
- Az aorta falmerevség (stiffness) meghatározása során mind subclinicus hyperthyreosisban, mind rövid ideig tartó, manifeszt hypothyreosisban rosszabb stiffness eredményt találtunk az egészséges kontrollokhoz képest. A fT_4 változás pozitív korrelációt mutatott a stiffness változásával. A két hormonális állapot közül a subclinicus hyperthyreosis mutatott kedvezőtlenebb eredményt. Feltételezzük, hogy a négy hetes T_4 megvonás nem elegendő, hogy szöveti szinten a súlyos hypothyreosisra jellemző eltérések teljes mértékben kialakuljanak, mely esetleg magyarázza a relatíve kedvezőbb eredményeket hypothyreosisban.
- A bal kamra dimenzióinak meghatározása során a bal kamra izomtömegében és a systolés funkcióban nem találtunk különbséget a két csoportban és ez nem különbözött az egészséges kontroll csoport eredményeitől. A diastolés funkció csökkenése mind hypothyreosisban, mind subclinicus hyperthyreosisban kimutatható volt. Hasonlóan a stiffness-hez, subclinicus hyperthyreosisban kaptunk kedvezőtlenebb eredményt.

- A metabolikus paraméterek közül a vártak megfelelően atherogén lipidprofil találtunk manifest hypothyreosisban. Az LDL-C azonban nem mutatott összefüggést az FMD-vel. Ez arra utal, hogy nem a kóros lipidprofil útján romlik az FMD hypothyreosisban. Az LDL-C negatívan korrelált a stiffness-szel.
- A cardiovascularis rizikót fokozó „újabb” rizikófaktorok meghatározása során mindkét vizsgált hormonális állapotban a magas rizikót jelentő 3 mg/L fölötti CRP szintet észleltünk. A low-grade gyulladás szerepet játszhat az aorta stiffness kedvezőtlen alakulásában. A homocisztein-szint hypothyreosisban volt a legmagasabb.
- A fibrinogén és vWF szint subclinicus hyperthyreosisban magasabb volt a hypothyreosishoz és egészséges kontrollokhoz képest, de mindkét hormonális állapotban a normál tartományban maradt. A fibrinogén az FMD, míg a vWF a stiffness független meghatározója volt.
- Subclinicus hyperthyreosisban igazoltuk a prothrombotikus hatást, az endothelssérülést jelző vWF-szint emelkedését, ugyanakkor ebben az állapotban az endothelfunkció jelentős javulása mutatható ki FMD vizsgálattal. Így két ellentétesen ható mechanizmus egymást kompenzálja az endothelen.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A DTC a leggyakoribb endokrin daganat, mely megfelelő kezeléssel gyógyítható. Az ebben szenvedő legtöbb beteg halálát nem az alapbetegsége okozza. A total thyreoidectomiát követően a kezdeti rizikóbesorolástól, majd a radiojód kezelésre adott választól függően szükséges a tartósan, akár élethosszig a thyroxin iatrogen túlادagolása. A DTC miatt gondozott betegek egy csoportjában a tumorrecidíva kimutatására évente TSH stimulált Tg szint ellenőrzést kell végezni. Ennek egyik módja, hogy az addig szuppressziós dózisban adott T₄ kezelést felfüggesztjük, manifest hypothyreosist hozva létre. Munkám célja subclinicus hyperthyreosisban és rövid ideig tartó iatrogen hypothyreosisban az endothel funkció, az NO szintek, az aorta tágulékonyságának, a szív systolés és diastolés funkciójának, a metabolikus paramétereknek, és a fibrinogén és von Willebrand faktor szinteknek a tanulmányozása volt.

Subclinicus hyperthyreosisban jobb endothel funkciót, ezzel párhuzamosan magasabb NO szintet és kedvezőbb lipidprofilt találtunk. Az aorta stiffness és diastolés funkció rosszabbnak bizonyult mindkét hormonális állapotban a kontroll csoporthoz képest, és a subclinicus hyperthyreosis mutatta a legkedvezőtlenebb eredményt. A vWF és a fibrinogén, mint a cardiovascularis rizikóval összefüggő véralvadási faktorok vizsgálata során a hypothyreosishoz képest szignifikánsan emelkedett ezen véralvadási paraméterek szintje T₄ kezelés mellett. Az egyéb ismert cardiovascularis rizikófaktorok közül hypothyreosisban atherogén lipidprofilt és magasabb homocisztein-szintet találtunk. Mindkét hormonális állapotban atherosclerosisra hajlamosító low-grade gyulladást találtunk. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a DTC miatt gondozott betegek mind a tartós T₄ túlادagolás alatt, mind a thyroxin megvonás során

fokozott cardiovascularis kockázatnak vannak kitéve. Azonban a cardiovascularis rizikót növelő metabolikus és hemostasis eltéréseket kompenzálja valamilyen szinten a jobb endothelfunkció. A TSH szupresszió mértékét és időtartamát a lehető legkisebbre kell csökkenteni, figyelembe véve a tumorrecidíva kockázatát és a beteg cardiovascularis társbetegségeit.

9. SUMMARY

DTC is the most frequent endocrine tumor, the prognosis is very good with adequate therapy (operation, radiiodine ablation and T₄ therapy). The purpose of T₄ treatment is not only thyroid hormon substitution after total thyroidectomy, but to block the TSH-dependent tumor progression. TSH stimulated serum Tg level via T₄ withdrawal is the most important part of yearly follow up of patients with DTC.

The aim of this study was to investigate endothelial function together with NO, aortic stiffness, left ventricular systolic and diastolic functions, metabolic parameters and hemostatic factors in patients with DTC who are on TSH suppressive doses of T₄, as well as after 4 weeks of T₄ withdrawal, in order to assess the cardiovascular impact of both long-term subclinical hyperthyroidism and short-term hypothyroidism.

In subclinical hyperthyroidism the FMD and NO was markedly higher and lipid profile was better than in hypothyroidism. Aortic stiffness and diastolic function were worse both in hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism vs. controls and the subclinical hyperthyroidism was more adverse effect on these factors. Fibrinogen and vWF, as the hemostatic factors associated with cardiovascular risk were significantly higher in patient on T₄ suppressive therapy. Atherogen lipid profile and higher homocystein level as the well known cardiovascularis risk factors was higher in hypothyroidism. We deteced low-grade inflammation by CRP level in both subclinical hypertyroidism and hypothyroidism, that is disposed to atherosclerosis.

In conclusion, our results confirm that long-term TSH suppressive T₄ therapy and the consequent subclinical hyperthyroidism and thyroxin withdrawal has several adverse effects on the heart and vessel wall. The degree of TSH suppression in patients with DTC should be kept at the possible minimum, based on individually determined

potential benefits and risks of treatment, especially in patients with cardiovascular comorbidities.

10. IRODALOMJEGYZÉK

10.1 Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

Abdulrahman RM, Delgado V, Ng AC, Ewe SH, Bertini M, Holman ER, Hovens GC, Pereira AM, Romijn JA, Bax JJ, Smit JW (2010) Abnormal cardiac contractility in long-term exogenous subclinical hyperthyroid patients as demonstrated by two dimensional echocardiography speckle tracking imaging. *Eur J Endocrinol* 163(3):435–41.

Arikan E, Karadag CH, and Guldiken S (2007) Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 30:(3)186-91.

Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O and Eber B (2001) Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 142(5):838-42.

Benvega S, Robbins J (1990) Enhancement of thyroxine entry into low density lipoprotein (LDL) receptor-competent fibroblast by LDL; An additional mode of entry of thyroxine into cells. *Endocrinology* 126:933-941.

Biondi B and Cooper DS (2010) Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 20(2):135-146.

Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Sacca L, Bellastella A and Lombardi G (1993) Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 77(2):334-8.

Biondi B, Klein I (2004) Hypothyroidism as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Endocrine* 24(1):1–13.

Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G and Perticone F (2000) Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life

and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85(12): 4701-5.

Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S and Lombardi G (2005) Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 152:(1) 1-9.

Biondi B, Bartalen L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ (2015) The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 4(3):149–163.

Biondi B (2012) Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 167(5):609-18.

Nedrebø BG, Nygård O, Ueland P, Lien EA (2001) Plasma Total Homocysteine in Hyper- and Hypothyroid Patients before and during 12 Months of Treatment. *Clinical Chemistry* 47(9):1739-1741.

Boger RH (2004) Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the „L-arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr* 134(10 Suppl): 2842S-2847S.

Borisoff JI, Spronk HMH, Cate H (2011) The Hemostatic System as a Modulator of Atherosclerosis. *N Engl J Med*. May 5;364(18):1746-60.

Botella-Carretero JI, Gomez-Bueno M, Barrios V, Caballero C, Garcia-Robles R, Sancho J and Escobar-Morreale HF (2004) Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 11(2):345-56.

Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN and Oppenheimer JH (1992) Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 75(2): 344-350.

Cappola AR and Ladenson PW (2003) Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88(6):2438-44.

Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP and Ladenson PW (2006) Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 295:(9) 1033-41.

Caraccio N, Ferrannini E and Monzani F (2002) Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:(4) 1533-8.

Carrillo-Sepúlveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, Carvalho MH, Tostes RC, Laurindo FR, Webb RC, Barreto-Chaves MLM (2010) Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc Res.* 85(3):560–570.

Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G (2001) Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:732-737.

Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, Hofman A, Rodondi N, Peeters RP, Franco OH (2014) Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 29:(11)791-800.

Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ and Muller B (2003) Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 166:(2)379-86.

Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, Sencer E and Molvalilar S (2004) Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 14:(8)605-9.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J and Vogel R.: (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39:(2)257-65.

Dagre AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ, Papamichael CM and Alevizaki M (2007) Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol* 114:(3)332-8.

Dagre AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, Alevizaki M (2005) Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardio*. 103(1):1-6.

Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL and Powe NR (2000) Clinical review: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 85:(9) 2993-3001.

Davis PJ, Davis FB (2004) Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 12(6):459-466.

Delitala AP, Orrù M, Filigheddu F, Pilia MG, Delitala G, Ganau A, Saba PS, Decandia F, Scuteri A, Marongiu M, Lakatta EG, Strait J, Cucca F (2015) Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the SardiNIA study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82(4):592-7.

Demirbas B, Ozkaya M, Cakal E, Culha C, Gulcelik N, Koc G, Serter R, Aral Y (2004) Plasma homocystein levels in hypothyroid patients. *Endocrine Journal* 51(1):121-125.

Dernellis J, Panaretou M P (2002) Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am. Heart J* 143:718–724.

Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM (2001) Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(2):197-204.

Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF and Wiersinga WM (1998) Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83(5) 1752-5.

Dietrich JB, Kuchler-Bopp S, Boutillier S, Ittel ME, Reeber A, Zaepfel M, Delaunoy JP and Vincendon G (1997) Expression of thyroid hormone receptors alpha and beta-1 messenger RNAs in human endothelial cells. The T3 hormone stimulates the synthesis of the messenger RNA of the intercellular adhesion molecule-1. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 43(8) 1205-12.

Dorr M, Wolff B, Robinson DM, John U, Ludemann J, Meng W, Felix SB, Volzke H (2005) The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 90(2):673–677.

Duntas LH (2002) Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 12 (4):287-293.

Duntas LH, Biondi B (2007) Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *European Journal of Endocrinology* 156:13–19.

Erem C, Ersoz HO, Karti SS, Ukinc K, Hacıhasanoglu A, Deger O, Telatar M (2002) Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 25:345–50.

Erem C, Kavgaci H, Ersoz HO, Hacıhasanoglu A, Ukinc K, Karti SS, Deger O, Telatari M (2003) Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract* 57:78–81.

Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B and Tezel T (2004) Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 90:(1)37-43.

Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G and Biondi B (2004) Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 59:31-50.

Fibrinogen Studies Collaboration (2005) Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA* 294(14):1799-1809.

Fommei E and Iervasi G (2002) The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87(5):1996-2000.

Földes J, Németh J, Bános C, Tarján G, Büki B (1991) Biological markers reflecting peripheral effects of thyroid hormones in autonomous thyroid adenoma. *Orv Hetil.* 132(36):1983-5.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the Concentration of LowDensity Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem* 18(6):499-502.

Galbusera M, Zoja C, Donadelli R, Paris S, Morigi M, Benigni A, FigliuzziM, Remuzzi G, Remuzzi A (1997) Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium. *Blood* 90:1558–64.

Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D, den Elzen WP, Balmer P, Luben RN, Iacoviello M, Triggiani V, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Jukema JW, Westendorp RG, Vittinghoff E, Aujesky D, Rodondi N, Thyroid Studies Collaboration (2012) Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 126(9):1040-9.

Gullu S, Sav H, Kamel N (2005) Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 152:355–61.

Hammer JJK, Schatz H, Pfeilschifter J (2001) Subclinical hyperthyroidism is an independent risk factor for atrial fibrillation in patients with preexisting cardiac disease. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 109:(S37).

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. (2016) American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26(1):1-133.

Hermenegildo C, Medina P, Peiro M, Segarra G, Vila JM, Ortega J and Lluch S (2002) Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87:(12) 5636-40.

Hiroi YKH, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, Noma K, Ueki K, Nguyen NH, Scanlan TS, Moskowitz MA, Cheng SY, Liao JK. (2006) Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103(38):14104-9.)

Ho WJ, Chen ST, Tsay PK, Wang CL, Hsu TS, Kuo CT, Chen WJ (2007) Enhancement of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 67(4):505-11.

Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H (2007) Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3006–12.

Horacek J, Maly J, Svilius I, Smolej L, Cepkova J, Vizda J, Sadilek P, Fatorova I, Zak P (2015) Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. *Eur J Endocrinol* 172(5):537-42.).

Horne MK, 3rd, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK, Cullinane A, Castello R, Patterson A, eggerman T, Bernstein DM, Pucino F, Csako

G (2004) Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4469-4473.

Hosseini SM, Bakhtyari EK, Heshmat-Ghahdarjani K, Khalili N (2016) Evaluation of endothelial function in exogenous subclinical hyperthyroidism and the effect of treatment. *Adv Biomed Res.* 28;5:173.

Ichiki T. (2010) Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascular Pharmacology* 52: 151-156.

Ichiki T (2016) Thyroid hormone and vascular remodelling. *J Atheroscler Thromb.* 23(3):266-75.

Inaba M., Henmi Y., Kumeda Y., Ueda M., Nagata M., Emoto M., Ishikawa T., Ishimura E. and Nishizawa Y. (2002) Increased stiffness in common carotid artery in hyperthyroid Graves' disease patients. *Biomed Pharmacother* 56:(5) 241-6.

Joannides R., Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF (1995) Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 91:(5) 1314-9.

Kahaly G, Mohr-Kahaly S. Beyer J, Meyer J (1995) Left Ventricular Function Analyzed by Doppler and Echocardiographic Methods in Short-Term Hypothyroidism. *The American Journal of Cardiology.* 75: 645-648.

Kahaly GJ, Dillmann WH: (2005) Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 26:(5) 704-28.

Kang C (2015) Using ultrasound radio frequency technology to assess regression of the structure and function of the carotid artery by radioiodine therapy in hyperthyroidism patients. *Arch Med Sci.* 11(6):1236-43.

Kannel WB., Wolf PA., Castelli WP., D'Agostino RB:(1987) Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease The Framingham Study. *JAMA.* 1987;258(9):1183-1186.)

Kasner M., Westermann D., Steendijk P., Gaub R., Wilkenshoff U., Weitmann K., Hoffmann W., Poller W., Schultheiss H.P., Pauschinger M. and Tschope C. (2007) Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 116:(6) 637-47.

Kiss E, Brittsan AG, Edes I, Grupp IL, Grupp G, Kranias EG (1998) Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts. *Circ Res* 83:(6) 608-13.

Klein I and Ojamaa K (2001) Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:(7) 501-509.

Klein I, Danzi S (2007) Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 116(15):1725–1735

Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U (1992) Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb*. Jul;12(7):780-8.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M and Stewart W (2006) Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 7:(2) 79-108.

Laugesen E, Moser E, Sikjaer T, Poulsen PL, Rejnmark L. (2016) Arterial Stiffness and Central Hemodynamics in Thyroidectomized Patients on Long-Term Substitution Therapy with Levothyroxine. *Thyroid*. 26(6):779-84.

Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, Willeit P, Karppi J, Ronkainen K and Di Angelantonio E (2014) Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J Am Heart Assoc* 3:(6).

Laurent S and Boutouyrie P (2007) Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 20 Suppl 12: S45-50.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I and Struijker-Boudier H (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:(21) 2588-605.

Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG (1998) Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol.* 19(9):683-710. Review.

Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperinos G, Marafelia P, Mantzos J, Stamatelopoulou S and Koutras DA (1997) Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 7:(3) 411-4.

Levey GS and Klein I (1990) Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 88:(6) 642-6.

Levick S, Fenning A, Brown L (2005) Increased calcium influx mediates increased cardiac stiffness in hyperthyroid rats. *Cell Biochem Biophys* 43(1):53–60

Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, Nygard O, Aakvaag A and Ueland PM (2000) Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85:(3) 1049-53.

Lip GY, Blann A (1997) von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorder? *Cardiovasc Res* 34: 255-265.

Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM (2010) Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. Jan;198(1):1-13

Masaki M, Komamura K, Goda A, Hirotani S, Otsuka M, Nakabo A, Fukui M, Fujiwara S, Sugahara M, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Koshihara M and Masuyama T (2014) Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J* 78:(6) 1494-500.)

McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006 Oct;48(4):602-8.

McGowan A, Widdowson WM, O'Regan A, Young IS, Boran G, McEneny J, Gibney J (2016) Postprandial Studies Uncover Differing Effects on HDL Particles of Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 26(3):356-64

Mercuro G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L., Pigliaru F and Mariotti S (2000) Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 85:(1) 159-64.

Morris LG, Tuttle RM, Davies L (2016) Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Jul 1;142(7):709-11

Morris MS, Bostom AG., Jacques PF., Selhub J., Rosenberg IH.: (2001) Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 155: 195-200.

Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH (2001) Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 155: 195-200.

Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ and Marbet GA (2001) Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 31:(2) 131-7.

Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y (2004) Change in von Willebrand factor and carotid intima-media thickness in hypothyroid patients with normal thyroid function after levothyroxine replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 50(2):125-31.

Nagy L, Bajkó S, Fábián E, Farkas K, Fazakas Á, Forster T, Járαι Z, Kolozsvári E, Kovács I, Pálkás A, Pécsvárady Zs, Rónaszéky A, Varga A, Vereckey (2003). Hungarian consensus for the examination of flow-dependent, flow-mediated vasodilatation of brachial artery. *Érbetegségek.* 10: 47-50.

Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, Ford I, Welsh P, Sattar N, Macfarlane PW, Mooijaart SP, Rodondi N, de Craen AJ, PROSPER Group (2012) Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(3):852-61.

Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, Fazio S and Sacca L (2001) Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* 104:(25) 3076-80.

Napoli R, Guardasole V, Angelini V, Zarra E, Terracciano D, D'Anna C, Matarazzo M, Oliviero U, Macchia V and Sacca L (2007) Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 92:(1) 250-4.

Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD (2016) 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17(12):1321-1360.

Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS and Lazarus JH (2002b) Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 87:(10) 4662-6.

Obuobie K, Smith J, John R, Davies JS and Lazarus JH (2002a) The effects of thyrotoxicosis and its treatment on central arterial stiffness. *Eur J Endocrinol* 147:(1) 35-40.

Ojamaa K, Klemperer JD and Klein I (1996) Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 6:(5) 505-12.

Osmak-Tizon L, Poussier M, Cottin Y, Rochette L (2014) Non-genomic actions of thyroid hormones: Molecular aspects. *Archives of Cardiovascular Disease* 107:207-211.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J. WA, Wiersinga W. (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium and the European Thyroid Cancer Taskforce. *Eur J Endocrinol* 154: 787–803.

Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, Lombardi G and Biondi B (2004) Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol* 150:(6) 757-62.

Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, de Simone G, Lewis MR, Best L, Lee ET, Robbins DC, Howard BV, Devereux RB (2001) Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage: the strong heart study. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1068-74

Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF and Thompson PD (2004) Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 53:(3) 278-9.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the

Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 28;107(3):499-511

Peleg RK, Efrati S, Benbassat C, Fygenzo M and Golik A (2008) The effect of levothyroxine on arterial stiffness and lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 18:(8) 825-30.

Popławska-Kita A, Siewko K, Telejko B, Modzelewska A, Myśliwiec J, Milewski R, Górka M, Szelachowska M (2013) The changes in the endothelial function and haemostatic and inflammatory parameters in subclinical and overt hyperthyroidism. *Int J Endocrinol* 981638

Ridker PM (2003) Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:(3) 363-9.

Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, Ladenson PW, Vittinghoff E, Gottdiener JS, Newman AB (2008) Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol*. Sep 30;52(14):1152-9.

Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH (2012) The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 27345():e7895.

Sevim G, Hasan S, Nuri K (2005) Effect of levothyroxin treatment on biochemical and haemostatic parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrin* 152: 355-361.

Shapiro LE, Sievert R, Ong L, Ocampo EL, Chance RA, Lee M, Nanna M, Ferrick K and Surks MI (1997) Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 82:(8) 2592-5.

Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R (2006) Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid*.16(4):381-6.

Shih CH, Chen SL, Yen CC, Huang YH, Chen CD, Lee YS, Lin KH (2004) Thyroid-hormone receptor dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology* 145: 2804-2814.

Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, Frolich M, Bleeker GB, Holman ER, van der Wall EE, Romijn JA and Bax JJ (2005) Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:(11) 6041-7.

Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE (2007) Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(7):2415-20.

Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes DP, Gerdes VE, Squizzato A (2012) The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 108(6):1077-88.

Sun J, Yao L, Fang Y, Yang R, Chen Y, Yang K, Tian L (2017) Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol*.. Epub 2017 Aug 31.

Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM (1997) Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab*.82(10):3421-4.

Tomiyama H and Yamashina A (2010) Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J* 74:(1) 24-33.

Tudoran M, Tudoran C (2015) Particularities of endothelial dysfunction in hypothyroid patients. *Kardiol Pol.* 73(5):337-43

van Schie MC, van Loon JE, de Maat MP, Leebeek FW (2011) Genetic determinants of von Willebrand factor levels and activity in relation to the risk of cardiovascular disease: a review. *J Thromb Haemost.* 9(5):899-908.

van Zaane B, Squizzato A, Debeij J, Dekkers OM, Meijers JC, van Zanten AP, Büller HR, Gerdes VE, Cannegieter SC, Brandjes DP (2011) Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers: a controlled randomized crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9: 1816–1824.

Vischer UM (2006) von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 4(6):1186-93.

Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ (2002) Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 39(6):1005–11.

Yavuz DG, Yazici D, Toprak A, Deyneli O, Aydin H, Yüksel M, Akalin S (2008) Exogenous subclinical hyperthyroidism impairs endothelial function in nodular goiter patients. *Thyroid.* 18(4):395-400.

Yokoyama H, Sone H, Saito K, Yamada D, Honjo J, Haneda M (2011) Flow-mediated dilation is associated with microalbuminuria independent of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes - interrelations with arterial thickness and stiffness. *J Atheroscler Thromb.* 18(9):744-52.

10.2 A Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített saját publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/14/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Gazdag Annamária
Neptun kód: CHWYXS
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10034316

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Gazdag, A., Nagy, E., Erdei, A., Bodor, M., Berta, E., Szabó, Z., Jenei, Z.: Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer.
J. Endocrinol. Invest. 38 (2), 133-142, 2015.
IF: 1.994
2. Gazdag, A., Nagy, E., Burman, K. D., Paragh, G., Jenei, Z.: Improved endothelial function and lipid profile compensate for impaired hemostatic and inflammatory status in iatrogenic chronic subclinical hyperthyroidism of thyroid cancer patients on L-t4 therapy.
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 118 (6), 381-387, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1224156>
IF: 1.826





További közlemények

3. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Szász, R., Szántó, A., Ujhelyi, B., Barna, S., Berényi, E., Nagy, E.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája.
Orvosi Hetilap. 157 (8), 310-315, 2016.
IF: 0.349
4. Erdei, A., Gazdag, A., Katkó, M., Bodor, M., Sira, L., Boda, J., Juhász, M., Leővey, A., Nagy, E.:
Az endokrin orbitopathia patogenezise - amit tudunk és amit feltételezünk.
Magyar Belorv. Arch. 69, 93-97, 2016.
5. Galgóczi, E., Jeney, F., Gazdag, A., Erdei, A., Katkó, M., M. Nagy, D., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F., Berta, E., Nagy, E.: Cell density dependent stimulation of PAI-1 and hyaluronan synthesis by TGF- β in orbital fibroblasts.
J. Endocrinol. 229 (2), 187-196, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0524>
IF: 4.706
6. Erdei, A., Paragh, G., Kovács, P., Karányi, Z., Berényi, E., Galuska, L., Lenkey, Á., Szabados, L., Győry, F., Ujhelyi, B., Berta, A., Boda, J., Bodor, M., Gazdag, A., Nagy, E.: Rapid response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy resistant Graves' orbitopathy: a five-year follow-up study.
Autoimmunity. 47 (8), 548-555, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2014.939266>
IF: 2.714
7. Erdei, A., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Katkó, M., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F., Urbancsek, H., Barna, S., Galuska, L., Nagy, E.: Új lehetőségek az endokrin orbitopathia kezelésében.
Orvosi Hetilap. 155 (33), 1295-1300, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29963>
8. Erdei, A., Paragh, G., Gazdag, A., Bodor, M., Boda, J., Nagy, E.: Gyógyszer-indukált hyperthyreosisok.
Metabolizmus. 11 (5), 340-342, 2013.
9. Ujhelyi, B., Gogolák, P., Gazdag, A., Erdei, A., Balázs, E., Rajnavölgyi, É., Berta, A., Nagy, E.: A könny citokintartalmának változása Graves-Basedow kórban és endokrin orbitopathiában.
Magyar Belorv. Arch. 65, 298-303, 2012.
10. Berta, E., Erdei, A., Cseke, B., Gazdag, A., Paragh, G., Balla, J., Polgár, P., Nagy, E., Bodor, M.: Evaluation of the metabolic changes during hemodialysis by signal averaged ECG.
Pharmazie. 67 (5), 380-383, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2012.1692>
IF: 0.962



11. Gazdag, A., Nagy, E., Jenei, Z.: Az endothelfunkció változása hypothyreosisban és szubklinikus hyperthyreosisban.
Magy. Belorv. Arch. 62 (5), 377-383, 2009.
12. Molnár, Z., Szabó, Z., Gazdag, A., Jenei, K., Jakab, A., Mezősi, E., Lenkey, Á., Boda, J., Varga, E., Karányi, Z., Major, T., Nagy, E.: Pajzsmirigy és graviditás: a laboratóriumi paraméterek változása egészséges nőkben.
Magyar Belorv. Arch. 59 (2), 114-119, 2006.
13. Győry, F., Mezősi, E., Szakáll, S., Bajnok, L., Varga, E., Borbély, A., Gazdag, A., Juhász, I., Lukács, G., Nagy, E.: Establishment of the hu-PBL-SCID mouse model for the investigation of thyroid cancer.
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 113 (7), 359-364, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-865740>
IF: 1.367

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 13,918

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
3,82

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.01.15.



11. TÁRGYSZAVAK/ KEYWORDS

differentiált pajzsmirigyrák, hypothyreosis, subclinicus hyperthyreosis, cardiovascularis rizikó, endothel funkció, aorta stiffness, diastolés diszfunkció

differentiated thyroid cancer, hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, cardiovascular risk, endothelial function, aortic stiffness, diastolic dysfunction

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom témavezetőmnek, Nagy Endre professzor úrnak, hogy orvostanhallgató korom óta kitartóan támogatja és irányítja tudományos munkámat. Köszönöm hogy tanítványaként endokrinológus vált belőlem.

Köszönöm Jenei Zoltán tanár úrnak, hogy bevezetett a kardiológiai diagnosztikába, hálás vagyok az ultrahang vizsgálatok tervezésében és elvégzésében, az adatok elemzésében és a cikkek megírásban nyújtott segítségéért.

Köszönöm Paragh György professzor úrnak és Kakuk György professzor úrnak, hogy lehetővé tették számomra, hogy munkámat klinikájukon végezhessem.

Köszönöm a segítséget társszerzőimnek, valamint az Endokrin Tanszék és a Belgyógyászati Intézet A Épület Kutatólaboratórium azon munkatársainak, akik segítettek munkámat. Külön köszönöm Erdei Annamária baráti támogatását, Katkó Mónika biztatását.

Köszönöm férjem megértését és gyermekeim türelmét.

13. KUTATÁSI TÁMOGATÁSOK

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 „A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén” című projekt támogatásával.

14. FÜGGELÉK

A PhD alapjául szolgáló közlemények.