

Școala doctorală în domeniul Științe medicale
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.441-008.64:616-002.2(043.2)

VUDU Stela

PARAMETRII CLINICO-METABOLICI ȘI INFLAMAȚIA
***LOW-GRADE* LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE**
DE ORIGINE AUTOIMUNĂ

321.02 – ENDOCRINOLOGIE

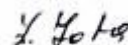
Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

Conducător

Zota Larisa, dr.șt.med., conf.univ.



Conducător prin cotutelă

Corvilain Bernard, MD PhD, prof.univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Curocichin Ghenadie, dr.hab.șt.med., prof.univ.

Roufosse Florence, MD PhD, prof.univ.

Goffard Jean-Cristophe, MD PhD, prof.univ.

Susținerea va avea loc la 13.10.2026, ora 15:30, în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Șt. cel Mare și Sfânt, 165, biroul în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 01.07.2026 (proces verbal nr.11).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Groppa Liliana, dr.hab.șt.med., prof.univ., USMF "Nicolae Testemițanu"
Membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei



Membrii:

Zota Larisa, dr.șt.med., conf.univ.,
USMF "Nicolae Testemițanu", conducător de doctorat

Corvilain Bernard, MD PhD, prof.univ.,
Universitatea Liberă din Bruxelles, Belgia, conducător prin cotutelă

Curocichin Ghenadie, dr.hab.șt.med., prof.univ.,
USMF "Nicolae Testemițanu", referent

Mocanu Veronica, dr.hab.șt.med., prof.univ.,
UMF "Grigore T Popa", Iași, România, referent

Cogan Elie, MD PhD, Emeritus Professor în medicină internă,
Membru de onoare a Academiei Regale de Medicină a Belgiei,
referent

Autor

Vudu Stela



© Vudu, Stela, 2026

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	5
LISTA FIGURILOR.....	7
LISTA TABELELOR.....	8
INTRODUCERE	9
1. HIPOTIROIDIA PRIMARĂ AUTOIMUNĂ (ASPECTE ETIOPATOGENETICE, DIAGNOSTICE ȘI CLINICO-TERAPEUTICE)	15
1.1. Incidența și manifestările clinice	15
1.2. Dereglările metabolice în hipotiroidie	18
1.3. Riscul CV în hipotiroidie	24
1.4. Inflamația <i>low-grade</i> în hipotiroidia autoimună	28
1.5. Tratamentul hipotiroidiei	33
1.6. Calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie.....	35
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	40
2.1. Caracteristica generală a studiului și a lotului de cercetare	40
2.2. Metode de investigare.....	43
2.3. Tratamentul hipotiroidiei	46
2.4. Metode de prelucrare statistică.....	47
2.5. Limitări metodologice.....	48
3. EVALUAREA DEREGLĂRILOR CLINICE, HORMONALE, METABOLICE ÎN LOTUL DE STUDIU	50
3.1. Caracteristica generală a lotului de cercetare.....	50
3.2. Profilul manifestărilor clinice.....	51
3.3. Dereglările metabolismului lipidic și factorii de risc cardiovascular la persoanele cu hipotiroidie autoimună.....	53
3.4. Funcția renală și metabolismul hidro-salin la persoanele cu hipotiroidie autoimună	57
4. EVALUAREA MARKERILOR INFLAMAȚIEI <i>LOW-GRADE</i> ÎN LOTUL DE STUDIU	61
4.1. Studiarea markerilor inflamației <i>low-grade</i>	61
4.2. Modificările creatinfosfokinazei în inflamația <i>low-grade</i>	64
5. IMPACTUL TRATAMENTULUI DE SUBSTITUȚIE CU LEVOTIROXINĂ ASUPRA INDICILOR STUDIAȚI.....	68
6. CALITATEA VIEȚII PERSOANELOR CU HIPOTIROIDIE AUTOIMUNĂ	73
7. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	81

CONCLUZII GENERALE.....	94
RECOMANDĂRI	95
BIBLIOGRAFIE.....	96
DECLARAȚIE.....	116
ADNOTARE	117
ANNOTATION	118
ANEXE.....	119

LISTA ABREVIERILOR

Ac antiTG – anticorpi anti tireoglobulină
Ac antiTPO – anticorpi anti tireoperoxidază
ApoAV – apolipoproteina AV
BC – boală coronariană
BCR – boală cronică renală
CER – cheltuieli energetice de repaus
CETP – proteina de transfer a colesterol esterilor
CK – creatinkinaza
CT – colesterol total
CV – cardiovascular
CYP7A1 – citocromul P450 7A1
CYP8B1 – citocromul P450 8B1
DAMP (*damage-associated molecular patterns*) – paterne moleculare asociate daunelor
FC – colesterol liber
fT3 – triiodotironina liberă
fT4 – tiroxina liberă
FXR (*farnesoid X receptor*) – receptorul acizilor biliari
HDL-c (*high-density lipoprotein cholesterol*) – lipoproteine cu densitate înaltă
HL – lipaza hepatică
HM – hipotiroidie manifestă
HMGCR – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductaza
HNF-4 α – factor nuclear al hepatocitului 4 α
HS – hipotiroidie subclinică
hs-PCR – proteina C reactivă înalt sensibilă
IDL – lipoproteine cu densitate intermediară
IMC – indicele masei corporale
LCAL – lecitin colesterol aciltransferaza
LDH – lactatdehidrogenaza
LDL-c (*low-density lipoprotein cholesterol*) – lipoproteine cu densitate mică
LDLR (*low-density lipoprotein receptor*) – receptor lipoproteine cu densitate mică
LPL – lipoprotein lipaza
LRH-1 (*liver receptor homologue-1*) – omologul receptorului hepatic 1
MAPK – proteinkinaza mitogen-activată
MBG – membrana bazală glomerulară

MFI (*median fluorescence intensity*) – intensitatea mediană a fluorescenței

n.s. – nesemnificativ

PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) – paterne moleculare asociate patogenilor

PCSK9 – proprotein convertaza subtilisin/kexina de tip 9

PLR – raportul trombocite/limfocite

QOL – calitatea vieții

RFG – rata filtrării glomerulare

SREBP (*sterol regulatory element-binding protein*) – proteina de legare a elementului de răspuns la steroli

TG – trigliceride

TNF- α – tumor necrosis factor- α

TSH (*thyroid stimulating hormone*) – hormon tireostimulant

UPR (*unfolded protein response*) – răspunsul proteinelor nepliate

VLDL (*very low-density lipoprotein cholesterol*) – lipoproteine cu densitate foarte mică

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Influența hormonilor tiroidieni asupra proceselor de reglare a metabolismul lipidic [66]	19
Figura 2. Efectele hormonilor tiroidieni asupra RFG [107]	24
Figura 3. Mecanismele patogenetice de formare a plăcii aterosclerotice în hipotiroidie [124].	25
Figura 4. Interacțiunea între hormonii tiroidieni și sistemul cardio-vascular [10].	28
Figura 5. Ateroscleroza indusă de hipotiroidie [20].	33
Figura 6. Modificarea în componentele QOL până la și după tratamentul hipotiroidiei [216].	38
Figura 7. Design-ul studiului	41
Figura 8. Frecvența principalelor semne și simptome la pacienții cu hipotiroidie autoimună	52
Figura 9. Distribuția valorilor HDL-c la pacienții cu HM, HS și L0	56
Figura 10. Reprezentarea raportului invers între ft4 și ft3 și nonHDL-c	57
Figura 11. Distribuția valorilor creatininei serice la persoanele din L1 și L0	58
Figura 12. Distribuția valorilor RFG la persoanele din L1 și L0.	59
Figura 13. Reprezentarea raportului liniar invers între RFG și nonHDL-c	59
Figura 14. Valorile hs-PCR la persoanele din L1 și L0	61
Figura 15. Distribuția valorilor hs-PCR la persoanele cu HM, HS și L0	62
Figura 16. Reprezentarea raportului liniar între hs-PCR și unii markeri biologici	64
Figura 17. Valorile hs-PCR în dependență de nivelul CK la persoanele cu HM	66
Figura 18. Valorile creatininei serice în dependență de nivelul CK la persoanele cu hipotiroidie	67
Figura 19. Dinamica hs-PCR în HM și HS pe fundal de 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4	71
Figura 20. Dinamica hs-PCR în intervalele <1, 1-3 și >3 mg/L pe fundal de tratament cu T4.	71
Figura 21. Dinamica schimbării scorurilor QoL în HM pe fundal de tratament.	76
Figura 22. Dinamica schimbărilor scorurilor QoL în HS pe fundal de tratament	77
Figura 23. QoL în HM (stânga) și HS (dreapta) pe fundal de tratament cu T4.	78
Figura 24. Scorurile ThyPRO-39 în hipotiroidia manifestă și în cea subclinică, înainte și după tratament, raportate la lotul de control.	79

LISTA TABELELOR

Tabel 1. Comparația inflamației acute, subclinice și autoinflamației	30
Tabel 2. Distribuția vârstei pentru loturile de studiu	50
Tabel 3. Distribuția IMC pentru loturile de studiu	50
Tabel 4. Distribuția TSH pentru loturile de studiu	51
Tabel 5. Corelația CT cu diferiți parametri.....	54
Tabel 6. Valorile indicilor metabolismului lipidic în loturile de studiu	55
Tabel 7. Nivelul hs-PCR în loturile investigate	61
Tabel 8. Nivelul hs-PCR în subploturile investigate	62
Tabel 9. Distribuția nivelurilor hs-PCR conform gradului de inflamație.....	63
Tabel 10. Efectele tratamentului cu levotiroxină asupra indicilor profilului lipidic	69
Tabel 11. Scalele ThyPRO-39 înainte și după tratamentul cu levotiroxină	74
Tabel 12. Dinamica schimbării scorurilor QoL în L1 pe fundal de tratament	75
Tabel 13. Coeficienții regresiei pentru chestionarul ThyPRO-39	78

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Hormonii tiroidieni sunt esențiali pentru creștere, dezvoltare neuronală, reproducere și reglarea diferitor tipuri de metabolism, inclusiv energetic [1]. Hipotiroidia este o afecțiune frecventă, cu potențiale consecințe nefavorabile asupra sănătății [2,3]. Sunt cunoscute circa 30 semne și simptome ale hipotiroidiei, dar acestea nu sunt specifice, mai ales atunci când sunt luate în considerare izolat, iar unele dintre acestea pot fi prezente și la indivizii fără tulburări tiroidiene. Din cauza variației mari în prezentarea clinică și absența specificității simptomelor, diagnosticul hipotiroidiei este predominant biochimic și se bazează pe intervalele de referință statistice ale parametrilor hormonalți relevanți.

Prevalența hipotiroidiei manifest în populația generală variază între 0–3% și 3–7% în SUA și între 0–2% și 3–5% în Europa [4], în funcție de definiția utilizată. O meta-analiză a studiilor realizate în 9 țări europene a estimat prevalența hipotiroidiei nediagnosticate, incluzând atât cazurile manifeste, cât și cele ușoare, la aproximativ 5% [5]. În Republica Moldova, prevalența tiroiditei autoimune este de 11,3%, a hipotiroidiei – 9,5 %, iar a hipotiroidiei pe fundal de tiroidită autoimună – 6,1% [6]. Hipotiroidia apare mai frecvent la femei, la persoanele în vârstă (> 65 de ani) și la indivizii de rasă albă [7]. În regiunile cu aport suficient de iod, cea mai frecventă cauză de hipotiroidie este tiroidita autoimună cronică [8]. Problema hipotiroidiei subclinice rămâne actuală. Studiile arată un risc proaterogen și CV crescut, iar necesitatea tratamentului continuă să fie dezbătută [9,10]. Terapia de substituție hormonală tiroidiană cu levotiroxină reprezintă tratamentul standard pentru pacienții cu hipotiroidie [11,12]. Cu toate acestea, o proporție semnificativă de pacienți tratați cu levotiroxină continuă să prezinte simptome persistente, în ciuda atingerii țințelor biochimice ale terapiei, ceea ce a ridicat întrebarea dacă tratamentul cu levotiroxină este suficient pentru toți pacienții sau dacă ar trebui adoptate terapii alternative [13].

Procesul inflamator *low grade* implică activarea sistemului imun, care nu se manifestă prin semne clinice evidente, dar care poate contribui la deteriorarea progresivă a funcției tiroidiene [14] [15]. Se consideră că inflamația sistemică de grad redus asociată hipotiroidiei autoimune are un rol important în evoluția bolii, afectând atât funcția tiroidiană, cât și riscul pentru alte comorbidități, cum ar fi afecțiunile cardiovasculare, tulburările metabolice, chiar și afectarea neuropsihică [6,16]. Inflamația sistemică de grad redus este considerată un factor de risc independent pentru ateroscleroză [17,18]. Hipotiroidia autoimună – manifestă și subclinică, prin mecanisme inflamatorii și dislipidemie, poate accelera procesul aterosclerotic [19–21]. Markerii inflamatori sistemici, cum ar fi hs-PCR, interleukinele, TNF- α pot corela cu severitatea disfuncției tiroidiene și riscul cardiovascular [22].

Există dovezi contradictorii privind efectul tratamentului cu levotiroxină asupra reducerii inflamației sistemice de grad redus. Unele studii arată o scădere a markerilor inflamatori după normalizarea TSH, în timp ce altele nu găsesc o diferență semnificativă [23,24]. Așadar, inflamația sistemică de grad redus poate avea un impact semnificativ asupra sănătății pacienților cu hipotiroidie autoimună, ceea ce valorifică necesitatea unei evaluări sistematice a markerilor inflamatori și a factorilor de risc cardiovascular, chiar și în stadiile asimptomatice ale bolii (hipotiroidia subclinică).

Un alt aspect actual în abordarea persoanelor cu hipotiroidie autoimună este calitatea vieții, deoarece tiroidita Hashimoto, nu afectează doar funcția tiroidiană, ci are un impact semnificativ asupra stării generale de bine [25,26]. Chiar și după normalizarea valorilor hormonale prin tratament de substituție, unii pacienți continuă să prezinte simptome precum oboseală cronică, tulburări de somn, depresie și anxietate, probleme cognitive [27,28]. Studiarea calității vieții în hipotiroidia autoimună este importantă pentru oferirea unui tratament holistic, nu doar hormonal, cât și pentru îmbunătățirea sănătății mintale, creșterea gradului de satisfacție și aderență la tratament [29,30].

Așadar, inflamația sistemică de grad redus, recunoscută ca și factor important implicat în patogenia și progresia mai multor boli cronice netransmisibile, dar insuficient investigată în tiroidita autoimună, necesită o studiere mai aprofundată în hipotiroidia de genезă autoimună.

Scopul studiului. Evaluarea biomarkerilor inflamației sistemice de grad redus și a relației acestora cu parametrii clinici, metabolici și calitatea vieții la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună, înainte și după tratamentul cu levotiroxină, pentru a integra conceptul de inflamație *low-grade* în managementul hipotiroidiei autoimune.

Obiectivele cercetării:

1. Caracterizarea profilului clinic și hormonal la persoanele cu hipotiroidie autoimună.
2. Analiza profilului metabolic la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună.
3. Aprecierea biomarkerilor inflamatori la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună și analiza relației acestora cu profilul hormonal și metabolic.
4. Evaluarea efectului tratamentului cu levotiroxină asupra parametrilor clinico-metabolici și biomarkerilor inflamatori.
5. Evaluarea calității vieții la persoanele cu hipotiroidie autoimună înainte și după tratamentul cu levotiroxină.

Metodologia generală a cercetării științifice. Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării a fost realizat un studiu observațional prospectiv, longitudinal, controlat, cu evaluări

repetate. În studiu au fost incluse persoane cu diagnosticul confirmat de hipotiroidie autoimună manifestă și subclinică și persoane sănătoase în lotul de control. Subiecții au fost selectați din cadrul secției consultative republicane a ISMP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”, secții consultative municipale. Conform protocolului cercetării, au fost efectuate 2 etape de evaluare a pacienților: prima etapă – selectarea primară a pacienților în centrele consultative raionale, municipale, în secția consultativă republicană din cadrul IMSP SCR ”Timofei Moșneaga” și a doua etapă – la Catedra de endocrinologie (diagnosticul final și realizarea cercetărilor în conformitate cu obiectivele propuse). Datele obținute în cadrul studiului au fost analizate statistic, cu ajutorul programelor Microsoft Office Excel 2013, SPSS 26, care au facilitat colectarea și analize statistice variate.

Cercetarea a fost efectuată în baza avizului pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării (proces verbal nr. 3/5 din 15.03.2019) și în baza deciziei Consiliului Științific al Consorțiului nr. 2/4.15 din 10.04.2025 cu privire la aprobarea proiectului de cercetare, temei, conducătorului științific, conducătorului prin cotutelă și comisiei de îndrumare la teza de doctor în științe medicale.

Ipoteza cercetării. Hipotiroidia de etiologie autoimună este caracterizată prin prezența inflamației *low grade*, care este asociată cu risc crescut de dereglări metabolice. Identificarea rolului inflamației *low grade* în hipotiroidia autoimună poate contribui la optimizarea strategiilor terapeutice și la îmbunătățirea prognosticului bolii.

Semnificația teoretică. Teza contribuie la aprofundarea cunoștințelor privind rolul inflamației *low grade* în hipotiroidia de etiologie autoimună și evidențiază interacțiunea acesteia cu disfuncția tiroidiană, metabolismul lipidic și factorii de risc cardiovascular. Prezența și persistența inflamației sistemice de grad redus după inițierea tratamentului cu levotiroxină sugerează mecanisme patogenetice în evoluția hipotiroidiei, independente de normalizarea funcției glandei tiroide. Aceste rezultate presupun necesitatea reevaluării monitorizării și tratamentului în hipotiroidia autoimună.

Valoarea aplicativă a temei constă în demonstrarea necesității aprecierii prezenței inflamației *low grade* ca factor patogenic relevant și a gradului de inflamație. Identificarea persistenței inflamației este oportună și după inițierea tratamentului cu levotiroxină, cu utilizarea markerilor inflamatori. Aplicarea chestionarului ThyPRO-39 a relevat afectarea considerabilă a calității vieții, la unele scale în pofida tratamentului de substituție cu levotiroxină, ceea ce subliniază necesitatea unei abordări diagnostice și terapeutice extinse, care prevede nu doar normalizarea parametrilor hormonal, dar și aprecierea și îmbunătățirea calității vieții.

Rezultatele astfel contribuie la elaborarea unor recomandări clinice individualizate în managementul acestei afecțiuni.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost identificată prezența inflamației sistemice de grad redus la persoanele cu hipotiroidie autoimună (atât manifestă, cât și subclinică), ceea ce indică un risc cardiovascular crescut (determinat nu doar de dislipidemie), mai ales la femeile tinere fără obezitate, considerate *a priori* cu risc cardiovascular scăzut. A fost determinat că persoanele cu creatinfosfokinaza >1000 U/L prezintă un nivel al hs-PCR < 1 mg/L, ceea ce indică un proces inflamator scăzut. Studiul a evidențiat interacțiunea complexă dintre inflamația *low grade*, metabolismul lipidic, funcția renală și hipotiroidie, rezultate care contribuie la înțelegerea mecanismelor patogenice comune dintre disfuncția tiroidiană și inflamația *low grade*, oferind noi perspective pentru evaluarea și managementul pacienților cu hipotiroidie. Inedită se prezintă și relația directă între nivelul crescut al TSH >100 μ UI/mL și nivelul crescut al CK >1000 U/L. Originale sunt și datele despre impactul negativ al bolii asupra QoL, mai ales la scalele Simptomele Hipotiroidiei, Simptomele Gușii și Aspectul Exterior, precum și persistența unor simptome, în pofida tratamentului de substituție, ceea ce sugerează că terapia standard cu levotiroxină nu este întotdeauna suficientă și este necesară o abordare individualizată în managementul hipotiroidiei.

Studiul nostru prezintă o serie de limitări metodologice ce trebuie avute în vedere în interpretarea rezultatelor: dimensiunea relativ redusă a eșantionului se explică prin incidența și prevalența joasă a hipotiroidiei atât în Europa, cât și în Republica Moldova. Un alt aspect limitativ este reprezentat de determinarea markerilor biologici doar la 8 și 16 săptămâni de tratament de substituție, ceea ce poate fi insuficient pentru normalizarea tuturor indicilor studiați. În aprecierea calității vieții nu poate fi exclus efectul placebo, dar nu este etic să nu tratezi persoanele cu hipotiroidie manifestă. Referitor la evaluarea calității vieții persoanelor cu hipotiroidie subclinică, la care poate fi aleasă tactica expectativă în tratament, se impun studii suplimentare. În ansamblu, aceste limitări metodologice nu invalidează rezultatele obținute, dar impun prudență în extrapolarea concluziilor și susțin necesitatea unor studii prospective, multicentrice.

Aprobarea rezultatelor cercetării

Rezultatele studiului au fost discutate la forumuri naționale și internaționale (Moldova, România, Turcia, Finlanda, Suedia, SUA).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul ședinței Catedrei de endocrinologie și Laboratorului de endocrinologie a USMF “Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 14 din

12.05.2026) și ședinței Seminarului de profil 321. Medicină Generală/Specialitatea: 321.01. Boli Interne (Gastroenterologie, Hepatologie); 321.02. Endocrinologie; 321.08 Dermatologie și Venerologie (proces verbal nr. 2 din 15.06.2026).

- 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. Chișinău, Moldova, October 7-10, 2025.

- ESE Young Endocrinologists and Scientists' annual meeting, Helsinki, Finland, 6 - 8th September 2024.

- 26th European Congress of Endocrinology. Stockholm, Sweden, 11-14 May 2024.

- Școala de vară în endocrinologie. Chișinău, 14-15 iunie 2024.

- Congresul de Medicină Internă din Republica Moldova cu participare internațională, Ediția IV, Chișinău, Republica Moldova, 13-14 septembrie 2024.

- 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chișinău, 2024.

- Conferința științifică anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”, Chișinău, 16-18 octombrie 2024.

- 25th European Congress of Endocrinology, Istanbul, Turkey 13-16 May 2023.

- Al 31-lea Congres Național al Societății Române de Endocrinologie, Oradea, România, 25-28 iunie 2023.

- Concours MT180 “*Ma Thèse en 180 secondes*”, 4^{ème} edition, 23 iunie 2023, Chisinau (Locul 2).

- Al 49-lea Congres Național Al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Poiana Brașov, România. 21-24 mai 2023.

- Medical Grand Rounds. Carilion Clinic Endocrinology. Virginia, SUA. 10 iunie 2022

- Endobridge – Bridging the World of Endocrinology, Antalya, Turcia, 20-22 octombrie 2022 (BEST POSTER CASE AWARD).

- Concours MT180 “*Ma Thèse en 180 secondes*”, 3^{ème} edition, 15 iunie 2022, Chisinau (Locul 3).

- Conferința științifică anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”, Chișinău, 19-21 octombrie 2022.

- ESE Young Endocrinologists and Scientists' annual meeting 3rd - 5th September 2021.

- Forum de Nutriție și Dietetică, Ediția a V-a, 15 martie 2025.

- Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău 21-23 octombrie 2020.

Publicații la tema de cercetare. Materialele tezei au fost reflectate în 20 publicații, dintre care: articole în reviste cu IF (Web of Science) – 1, articole în reviste Scopus – 1, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil – 6, materiale/teze la conferințe internaționale – 8, materiale/teze la conferințe naționale – 4, Protocol Clinic Național - 1. În baza rezultatelor obținute în cercetare au fost înregistrate 4 certificate de inovator și 4 acte de implementare.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este expusă pe 107 pagini text ce cuprind introducere, 7 capitole, 24 figuri, 13 tabele, concluzii generale, recomandări practice, lista referințelor bibliografice cu 354 de surse; declarația privind asumarea răspunderii, adnotare/annotation, anexe, lista publicațiilor/participărilor la forumuri științifice.

Cuvinte - cheie: hipotiroidie autoimună, hipotiroidie subclinică, tiroidită autoimună, inflamație sistemică *low grade*, hs-PCR, risc cardiovascular, nonHDL-colesterol, creatinkinaza, levotiroxină, calitatea vieții, ThyPRO-39.

1. HIPOTIROIDIA PRIMARĂ AUTOIMUNĂ (ASPECTE ETIOPATOGENETICE, DIAGNOSTICE ȘI CLINICO-TERAPEUTICE)

1.1. Incidența și manifestările clinice

Hipotiroidia primară este o problemă medico-socială importantă, fiind una din cele mai frecvente maladii endocrine. Importanța problemei este determinată de faptul că hormonii tiroidieni sunt esențiali pentru creștere, dezvoltarea sistemului nervos, fertilitate și reglarea metabolismului energetic. Hipotiroidia este o patologie cu consecințe potențial severe, afectând populația la nivel global [2].

Răspândirea hipotiroidiei primare în populație constituie 0,2 – 2 %, iar a hipotiroidiei subclinice (HS) – până la 10 % la femei și 3% la bărbați [31]. Riscul de îmbolnăvire este mai mare la femei cu vârsta peste 40 de ani; raportul bărbați/femei cu hipotiroidie primară este de 1:8 [32]. Prevalența hipotiroidiei în diferite țări este diferită: Europa – 6,4 %, 0,8 % și 5,86 % pentru hipotiroidia nediagnosticată totală, manifestă și subclinică la femei, iar la bărbați – 3,37 %, 0,3 % și 3,45 % respectiv [5], în Spania – 4,2 %, 4,6 %, 0,3 % pentru hipotiroidia tratată, subclinică și manifestă netratată; prevalența hipotiroidiei totale a fost de 9,1 % [31]. În SUA prevalența a constituit 4-8 % în 2012 [33] și până la 11,7 % în 2019 [34]; în Marea Britanie – circa 1 % la bărbați, 5 % la femei [35]; în Brazilia – 7 % la femei și 6 % la bărbați [36]. Prevalența hipotiroidiei manifeste, conform datelor lui Bensenor, în diferite țări, constituie: Israel – 9,7 %, SUA – 1,6 %, Olanda – 7 %, Marea Britanie – 0,4 %; Brazilia – 3,5 %, Australia – la bărbați - 1,4 %, la femei - 3,5% [37]. În Republica Moldova, tiroidita autoimună afectează 11,3% din populație, în timp ce hipotiroidia are o prevalență de 9,5%. Dintre cazurile de hipotiroidie, 6,1% sunt asociate cu tiroidita autoimună [6]. Prevalența hipotiroidiei subclinice variază de la 4 la 10 %, cu o frecvență probabil mai mare la femeile mai în vârstă, dar, dacă sunt utilizate intervale ajustate, este posibil ca prevalența să nu crească o dată cu înaintarea în vârstă [38].

Hipotiroidia este de 6 ori mai frecventă la femei și la rasa albă; incidența crește o dată cu vârsta, fiind mai frecventă la persoanele cu vârsta peste 60 de ani, iar aproximativ 10 % dintre femeile de această vârstă au hipotiroidie subclinică [39].

Cauzele hipotiroidiei primare pot fi tiroidita autoimună, rezultatul tratamentului chirurgical de tiroidectomie totală sau parțială, administrarea de iod radioactiv, insuficiența de iod și altele. Cea mai frecventă cauză a hipotiroidiei primare în regiunile cu aport suficient de iod, inclusiv în Republica Moldova, este tiroidita autoimună. Hipotiroidia din tiroidita autoimună este cauzată de distrucția celulelor tiroidiene de procese imune celulare- și anticorp-mediate. Procesele autoimune tiroidiene se întâlnesc mai frecvent la femei, una din explicații fiind efectul hormonilor sexuali feminini asupra sistemului imun [40]. Vârsta medie de diagnosticare a bolii este 30-50 de ani, iar ratio femei – bărbați constituie 10:1 [41]. Tiroidita Hashimoto este cea mai frecventă cauză de

hipotiroidie în zonele lumii unde aportul de iod este suficient. În Statele Unite incidența bolii este 0,8 la 1000 pe an la bărbați și 3,5 la 1000 pe an la femei. Studiile pe gemeni au arătat o concordanță crescută a tiroiditei autoimune la gemenii monoziagoți în comparație cu gemenii dizigoți. Studiile daneze au demonstrat rate de concordanță de 55% la gemenii monoziagoți, comparativ cu doar 3% la gemenii dizigoți [42,43], indicând că 80 % din predispoziție se datorează factorilor genetici și doar 20 % sunt determinate de efectele mediului ambiant și hormonilor sexuali. Prevalența bolilor tiroidiene crește o dată cu vârsta.

Hipotiroidia primară reprezintă o afecțiune polisistemică cu multiple cauze. Manifestările clinice în hipotiroidie se caracterizează prin polimorfism, cu diferite semne, simptome și sindroame, inclusiv: sindromul hipotermic-metabolic (diminuarea temperaturii corpului, dislipidemie, creșterea lipoproteinelor de densitate joasă și trigliceridelor etc.); dermopatie (mixedem, icter, alopecie etc.); manifestări de disfuncție a organelor senzoriale (diminuarea vederii, auzului etc.); sindroame de afectare a sistemului nervos central și periferic (polineuropatii, dereglări cognitive etc.); dereglări psihoemoționale (bradifrenie, depresie, atacuri de panică etc.); sindromul cardiovascular (hiper- sau hipotonie, bradicardie sau tahicardie etc.); afectarea organelor digestive (constipații, hepatomegalie, diskinezii, atrofia mucoasei gastrice etc.); sindrom anemic și hemoragic; hipogonadism (hiperprolactinemie, oligomenoree); sindrom hipoxic-obstructiv (apnee în somn, hipoventilație alveolară etc.) [4].

Abordarea problemei hipotiroidiei, în ultimii ani, diferă mult în funcție de viziunile și concepțiile care reflectă variantele etiologice ale bolii (primară/secundară/terțiară), variantele clinice (primară – tirogenă, secundară – hipofizară, terțiară – hipotalamică, tisulară – periferică). Problema hipotiroidiei este analizată în literatura de specialitate din mai multe aspecte: diagnosticul precoce al maladiei; realizarea unui tratament eficient la etapele inițiale, profilaxia progresării maladiei subclinice în hipotiroidie manifestă; profilaxia dereglărilor metabolice cu consecințe grave și diverse complicații. Hipotiroidia se manifestă prin diferite dereglări atât ale sistemului endocrin, cât și ale altor sisteme: cardiovascular, imun, respirator, gastrointestinal etc. În stare de hipotiroidie în organism se modifică esențial procesele de creștere, diferențiere și regenerare a țesuturilor; se modifică sensibilitatea adrenoreceptorilor și excitabilitatea neuronilor; se schimbă procesele energetice mitocondriale etc. [44]. Starea de hipotiroidie conduce la apariția multiplelor efecte metabolice și dereglărilor clinice asociate: modificarea consumului de oxigen tisular cu dereglarea metabolismului bazal; modularea proceselor de sinteză a proteinelor; schimbarea permeabilității membranei celulare pentru aminoacizi; dereglarea oxidării lipidelor, sintezei și excreției cu bila a colesterolului, absorbției glucozei în intestin, consumului celular al glucozei; secreția și metabolizarea insulinei [45].

În practică, screeningul clinic al hipotiroidiei primare se bazează pe cele mai importante semne: frilozitate, uscăciunea tegumentelor și căderea părului, constipații, dereglarea ciclului menstrual, astenie, tulburări mnezice, creșterea masei corporale [46]. Pacienții cu hipotiroidie prezintă și diminuarea transpirației, scăderea temperaturii corpului, bradicardie, tegumente palide, oligomenoree, amenoree, infertilitate, crampe musculare, parestezii, reducerea toleranței la efort, diminuarea concentrației și memoriei, depresie etc [4]. Pentru ameliorarea funcțiilor cognitive și vegetative, unii autori recomandă ca tratamentul hormonal să fie completat cu exerciții fizice, exerciții de relaxare, anumite programe alimentare [47].

Totuși, simptomele hipotiroidiei nu sunt specifice [48]. Pacienții pot prezenta o varietate de simptome care diferă în funcție de sexul și vârsta pacientului și de durata de timp dintre debutul și diagnosticul bolii. Simptomele de prezentare ale hipotiroidiei nu sunt specifice și sunt mai frecvent observate la pacienții în vârstă care prezintă doar câteva semne și simptome tipice, decât la pacienții mai tineri [48]. Intr-un studiu caz-control, nici unul dintre cele 34 de simptome asociate cu hipotiroidia nu a putut fi folosit pentru a identifica persoanele care au avut această afecțiune. Mai mult ca atât, 75% dintre persoanele cu eutiroidie din acest studiu au avut unul sau mai multe semne care pot fi întâlnite în hipotiroidie, iar 15% dintre pacienții cu hipotiroidie autoimună au fost asimptomatici sau au raportat doar un simptom legat de afecțiune [49].

Simptomele și indicatorii hipotiroidiei diferă în funcție de severitatea și viteza de instalare a deficitului de hormoni tiroidieni, indiferent dacă hipotiroidia este cauzată de o patologie a tiroidei sau de o boală hipotalamo-hipofizară. Când funcția tiroidiană se pierde treptat, ca în majoritatea cazurilor de hipotiroidie primară, simptomele sunt de obicei mai puțin severe decât atunci când aceasta se pierde brusc, ca în cazul unei tiroidectomii sau a anulării abrupte a tratamentului de substituție cu hormoni tiroidieni.

Numeroase semne de hipotiroidie indică una dintre cele două modificări induse de producția insuficientă de hormoni tiroidieni: încetinirea activităților metabolice și acumularea de glicozaminoglicani din matrice în spațiile interstițiale ale țesuturilor. Depresia, diminuarea auzului, hipertensiunea diastolică și efuziunile pleurale și pericardice sunt alte semne și simptome ale hipotiroidiei [4].

În tiroidologie există starea de hipotiroidie subclinică, care se caracterizează printr-o concentrație serică normală de tiroxină liberă (T4) combinată cu o concentrație serică crescută de TSH. Deși multe persoane cu această afecțiune sunt asimptomatice, unii pacienți cu HS pot prezenta simptome nespecifice, care sugerează hipotiroidie [50]. Drept urmare, singura modalitate de a detecta această maladie este prin rezultatele testelor hormonale.

Cauzele hipotiroidiei subclinice sunt identice cu cele ale hipotiroidiei manifeste (HM), principala cauză fiind tiroidita autoimună [51]. Majoritatea persoanelor cu hipotiroidie subclinică

sunt asimptomatice și au niveluri serice de TSH mai mici de 10 mU/L. Unii pacienți cu HS pot prezenta simptome cum ar fi oboseala și constipația, dereglări ale metabolismului lipidic și ale sistemului cardiovascular [51], dar unii adulți cu eutiroidie prezintă, de asemenea, simptome precum piele uscată, constipații și lipsa energiei, care ar putea fi confundate cu hipotiroidia.

Consecințele HS pot fi multiple. Progresia până la HM se realizează cu o rată anuală de 2-4 % [52], fiind legat de nivelul inițial al TSH, prezența și titrul anticorpilor anti-TPO. HS poate fi asociat cu un risc cardiovascular crescut, mai ales dacă TSH este mai mare decât 10 mU/L, dar datele sunt conflictuale [53]. Unele studii prospective de cohortă au identificat un risc crescut de insuficiență cardiacă, AVC, dereglări lipidice proaterogene [51]. Alte variabile de risc cardiovascular, cum ar fi funcția endotelială [54], markerii inflamatori, disfuncția diastolică și rezistența vasculară periferică crescută [55] de asemenea au fost studiate la persoanele cu hipotiroidie subclinică. Un studiu pe animale a evidențiat modificări ale funcției ventriculului stâng în grupul cu HS, iar levotiroxina a redus nivelul TSH și a îmbunătățit funcția ventriculară stângă [56].

Analiza multiplelor date din literatură a arătat că au fost efectuate mai multe studii, care au investigat corelația dintre HS și simptomele depresive [57], tulburările cognitive [58,59]; semnificația clinică a acestor modificări necesită o abordare neuropsihiatrică și neuroendocrină suplimentară; efectul tratamentului cu levotiroxină privind modificarea dereglărilor neuropsihice necesită o analiză suplimentară, atât în aspect endocrinologic, cât și psihiatric.

Prin urmare, se atestă o creștere a incidenței și prevalenței tiroiditei autoimune și a hipotiroidiei cauzate de dereglări autoimune, atât manifeste, cât și subclinice. Spectrul clinic al hipotiroidiei este complex, dar nespecific, cu afectarea tuturor organelor și sistemelor organismului. HS, având un tablou clinic vag, valori ale T4 și T3 în limite de referință, dar cu consecințe nefaste asupra organismului, provoacă discuții referitor la necesitatea tratamentului hipotiroidiei latente.

1.2. Dereglările metabolice în hipotiroidie

Hipotiroidia primară este o patologie polisistemică, care se caracterizează prin diferite dereglări metabolice. Cele mai bine studiate sunt dereglările metabolismului lipidic, acestea fiind analizate din mai multe aspecte: diagnostic (spectrul și gravitatea dereglărilor metabolice), patogenetic (interacțiunea proceselor hormonale, imune și ale metabolismului lipidic, influența asupra proceselor de aterogeneză), terapeutic (aprecierea eficienței tratamentului complex), indicii lipidici fiind un posibil reper pentru modificarea tratamentului de substituție, aprecierea riscului de decompensare a hipotiroidiei. Hipotiroidia provoacă atât hipercolesterolemie, cât și hipertrigliceridemie [60].

Dereglările spectrului lipidic la pacienții cu HS au aceleași particularități ca și la hipotiroidia clinic manifestă. Chiar și la pacienții cu HS, dereglările hormonale nepronunțate pot fi însoțite de tulburări ale metabolismului lipidic destul de pronunțate [61]. Nivelul colesterolului în hipotiroidia clinic manifestă este semnificativ mai înalt, comparativ cu hipotiroidia subclinică [62]. Pe de altă parte, la pacienții cu dislipidemie în 1-13 % cazuri se atestă hipotiroidie [63,64].

Actualmente, există mai multe teorii și concepte referitor la interrelațiile dintre hormonii tiroidieni și spectrul lipidic [65]. Hormonii tiroidieni induc 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyma A reductaza, care este prima etapă în biosinteza colesterolului, stimulează LPL (*lipoprotein lipase*) și HL (*hepatic lipase*), influențează apolipoproteina AV (ApoAV), care reglează metabolismul trigliceridelor (sporirea nivelului de ApoAV conduce la diminuarea nivelului de trigliceride) [60]. În figura 1 este redat mecanismul influenței hormonilor tiroidieni asupra metabolismului lipidic.

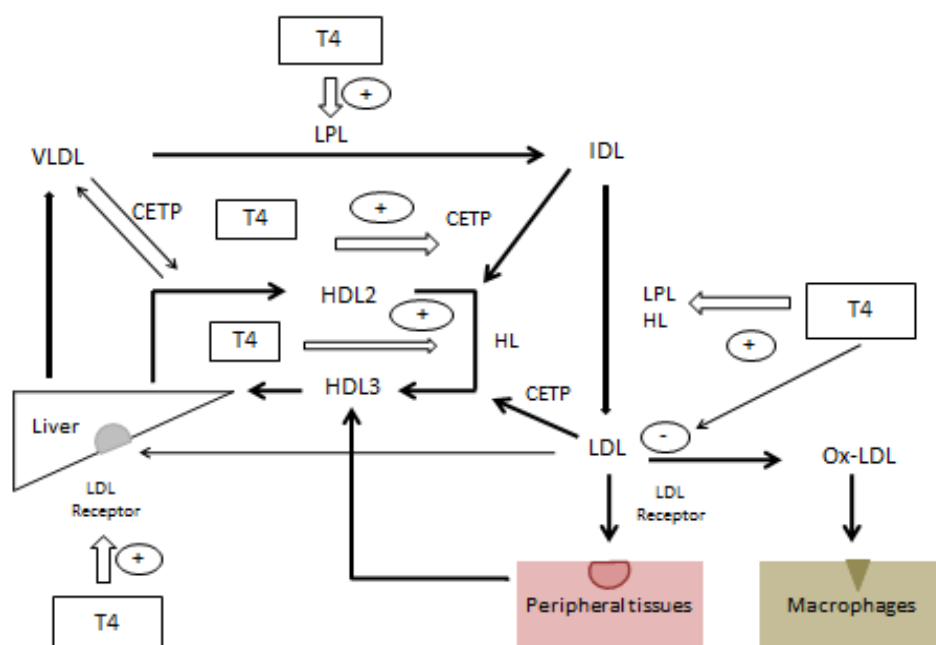


Figura 1. **Influența hormonilor tiroidieni asupra proceselor de reglare a metabolismul lipidic** [66]

Notă: LDL – lipoproteine cu densitate mică; VLDL – lipoproteine cu densitate foarte mică; HDL2 – lipoproteine cu densitate înaltă; IDL – lipoproteine cu densitate intermediară; FC – colesterol liber; LCAL – lecitin colesterol aciltransferaza; HL – lipază hepatică; LPL – lipoproteinlipază; CETP – proteina de transfer a colesterol esterilor.

Hormonii tiroidieni influențează activitatea adipocitelor și producerea adipokinelor [67]; dislipidemia în hipotiroidie este asociată cu sporirea grosimii intimei media a arterelor carotide [68]; s-a demonstrat existența unei corelații strânse între indicele aterogen și gradul de ischemie al miocardului în hipotiroidie [65]. Un studiu recent a evidențiat că la pacienții cu hipotiroidie subclinică sunt mai exprimate nu atât dereglările cantitative ale profilului lipidic, cât cele calitative, în special procesele de peroxidare [69].

Conform datelor lui Liu H et al., TSH reglează expresia hepatică a PCSK9, contribuind la concentrația crescută de LDL-c în circulație. S-a arătat că atunci când hepatocitele sunt stimulate cu TSH, crește atât expresia genei PCSK9, cât și nivelul proteinelor, iar conținutul de LDLR pe suprafața celulei și capacitatea de absorbție a LDL-c scade [70]. Hormonii tiroidieni acționează la nivel molecular prin mecanisme genomice și nongenomice cu influență, în special, asupra proteinelor – mielinei, neurotrofinei și altor proteine implicate în semnalarea intracelulară [71].

Sporirea conversiei HDL-C în LDL-C este unul din mecanismele influenței hormonilor tiroidieni asupra sistemului cardiovascular [72]. S-a demonstrat că hormonii tiroidieni modifică esențial expresia receptorilor LDL-C hepatici. La pacienții cu HS s-a depistat un nivel sporit de fosfolipază A2-lipoprotein asociată, care este un marker important al afecțiunilor cardiovasculare [73].

Patogeneza dereglărilor metabolice în hipotiroidia primară este complexă și multifactorială. Însăși sinteza tiroxinei implică participarea multor factori metabolici de origine nehormonală (fermenți, tirozină etc.). Un argument important în favoarea mecanismelor genetice în patogeneza hipotiroidiei și dislipidemiei este modificarea diferită a statutului hormonal și indicilor lipidogramei la persoanele de rasă europeană și afro-americană [74]. În ultimii ani, se studiază și influența cofactorilor cotidieni (fumatul, cafeina, alcoolul, activitatea fizică, alimentația, regimul de activitate profesională) asupra statutului hormonal și dereglărilor metabolismului lipidic. Unii autori consideră că acești factori au un rol mult mai important decât se considera anterior [75,76].

Pe de altă parte, la pacienții cu dislipidemii, nivelul de TSH este mai înalt. Au fost depistate corelații importante între TSH și indicii lipidici la pacienții nefumători, deoarece prezența tabagismului se consideră un factor important în apariția hipotiroidiei și dislipidemiei [60].

În prezent, sunt în derulare studii multidisciplinare cu scopul de a evidenția influența hormonilor tiroidieni asupra indicilor lipidici, indicilor stresului oxidativ, asupra proceselor de coagulare, proceselor metabolice subclinice, inclusiv insulinorezistență etc. [77,78], toți factorii enumerați fiind importanți în debutul dereglărilor cardiovasculare. S-a demonstrat că și hipotiroidia latentă accelerează dereglările metabolismului lipidic asociate cu procesele aterogene [79]. În hipotiroidie se atestă încetinirea proceselor de lipoliză [80]. La pacienții cu hipotiroidie subclinică erau mai frecvent prezente cazurile de sporire a LDL-C și apoproteinei A, comparativ cu persoanele cu funcție tiroidiană normală, iar la pacienții cu HM sporeau mai pronunțat colesterolul total, trigliceridele și apoproteina A [81].

La femeile cu hipotiroidie apariția dereglărilor mai pronunțate ale profilului lipidic se asociază cu accelerarea aterogenezei, în special sub influența fumatului [75]. Riscul depistării hipotiroidiei la femei după 40 ani este mai mare, atunci când nivelul colesterolului total este

sporit, chiar dacă masa corporală este în limitele normei [82]. Se presupune că hormonii tiroidieni au o influență mai puternică asupra indicilor lipidici la femei în perioada postmenopauzală, ceea ce se explică prin relațiile complexe dintre hormonii tiroidieni, lipide și estrogeni. Acest aspect al problemei este puțin studiat, nu sunt elaborate criterii diagnostice și programe individualizate de tratament.

Un aspect patogenetic puțin studiat este cel asociat cu distribuția receptorilor TSH în diferite țesuturi nontiroidiene (limfocite, timus, rinichi, testicule, creier, țesut adipos etc.). Se consideră că nivelul TSH poate influența considerabil și în mod diferit indicii metabolici, în special, cei lipidici și proteici [83].

Hormonii tiroidieni participă în distribuția/redistribuția grăsimii în organism, contribuie la adipogeneză și la homeostazia energetică. Hormonii tiroidieni sunt implicați în reglarea metabolismului care determină masa corporală, insulinoresistența și metabolismul lipidic [84]. S-a demonstrat că dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidie depind de starea funcțională a ficatului. Există o relație complexă între tiroidă și ficat în sănătate și boală. Ficatul joacă un rol fiziologic esențial în activarea și inactivarea hormonilor tiroidieni, transportul și metabolismul acestora. Totodată, hormonii tiroidieni afectează activitatea hepatocitelor și metabolismul hepatic. Modificările enzimelor hepatice observate în hipotiroidie pot fi legate de afectarea metabolismului lipidic, steatoza hepatică sau miopatia indusă de hipotiroidie. Hipotiroidia severă poate avea caracteristici biochimice și clinice, cum ar fi hiperamoniemia și ascita, mimând pe cele ale insuficienței hepatice [85]. La pacienții cu boala hepatică steatotică metabolic asociată, prevalența hipotiroidiei este de la 15 la 36% [86]. Această asociere a fost confirmată într-un studiu care a inclus mai mult de 2000 de persoane cu hipotiroidie manifestă și subclinică [87].

Există opinia că în hipotiroidie, boala hepatică steatotică metabolic asociată contribuie la sporirea riscului maladiilor cardiovasculare. În acest aspect s-a demonstrat că la pacienții cu boală hepatică steatotică metabolic asociată scade nivelul VLDL-TG [88].

A fost stabilită o corelație veridică între TSH, LDL-C și insulinoresistență, însă acest aspect este puțin studiat. Efectele hipotiroidiei asupra metabolismului glucozei sunt complexe. Unele studii, dar nu toate [89], au găsit o asociere a hipotiroidiei cu insulinoresistența [42]. Persoanele cu funcție tiroidiană scăzută și prediabet au mai multe șanse de a evolua spre diabet de tip 2, comparativ cu cei cu prediabet și eutiroidie [90]. Și în HS nivelul crescut de TSH poate cauza disfuncție endotelială, care conduce la apariția sindromului metabolic și comorbidităților asociate [91]. Astfel, se recomandă ca persoanele cu sindrom metabolic să fie screenate pentru hipotiroidie latentă și tratate corespunzător pentru a ameliora disfuncția endotelială și comorbiditățile asociate sindromului metabolic [92].

Un alt aspect insuficient studiat se referă la metabolismul proteic – metabolismul aminoacizilor în corelație cu dereglările hormonale. S-a demonstrat că tiroidectomia, sau administrarea tiouracilului conduce la diminuarea conținutului de aminoacizi în serul sangvin, fără modificări esențiale ale conținutului aminoacizilor tisulari [93]. În alte cercetări s-au observat modificări esențiale în conținutul unor aminoacizi în HS [94] și în tiroidita Hashimoto [95]. În același timp, apariția stării de hipotiroidie este asociată cu multiple modificări metabolice în diferite organe, inclusiv în structurile cerebrale.

Hipotiroidia este deseori asociată cu manifestări musculo-scheletale [96]. La persoanele cu hipotiroidie se atestă creșterea enzimelor musculare – creatinkinaza, lactatdehidrogenaza. În hipotiroidia manifestă, mușchii scheletici sunt afectați mai pronunțat decât în cea subclinică. Mușchii scheletici exprimă deiodinaza de tip 2 și, prin această enzimă, mușchiul obține T3 intracelular de la precursorul T4 [97]. Concentrația intracelulară adecvată de T3 face posibil procesul fiziologic de contracție-relaxare a fibrei musculare. Rolul TSH, a cărui concentrație serică este crescută în hipotiroidia primară, este mai puțin clar, deoarece, expresia receptorului TSH nu a fost confirmată în mușchii scheletici, cu excepția mușchilor extrinseci ai ochiului [98]. Totuși, TSH nu pare să aibă un rol direct în miopatia hipotiroidiană, deoarece terapia de substituție cu levotiroxină normalizează valorile CK înainte de normalizarea TSH. Studiarea carnitinei în mușchii scheletici a demonstrat că în hipotiroidie, nivelul carnitinei este mai mic decât la persoanele cu eutiroidie, cu o îmbunătățire o dată cu normalizarea funcției glandei tiroide. Astfel, scăderea carnitinei musculare poate contribui la dezvoltarea miopatiei tiroidiene [99].

CK este o enzimă cheie pentru metabolismul energetic al contracției și relaxării mușchilor scheletici. Această enzimă corelează cu fosforilarea oxidativă mitocondrială. Distribuția acestei enzime este destul de largă, incluzând mușchiul scheletic, miocardul, sistemul nervos central și mușchiul neted. CK are trei izoenzime principale: musculară - MM, cardiacă - CK-MB și cerebrală - CK-BB [100]. Sunt propuse diferite mecanisme care cauzează niveluri crescute de CK în hipotiroidie. O cauză este reducerea turnover-ului CK din cauza hipotiroidiei, ceea ce duce la creșterea nivelului seric. Beyer et al. a sugerat că corelația între nivelurile serice de CK și TSH ar putea fi explicată prin eliberarea CK în circulație de către celulele musculare, ca răspuns la niveluri suboptimale ale hormonilor tiroidieni. Unii autori consideră că severitatea hipotiroidiei corelează cu creșterea CK seric [101]. Este nevoie de studii suplimentare pentru a determina motivul pentru creșterea CK și relația acesteia cu hipotiroidia, atât în ceea ce privește simptomele clinice, cât și rezultatele de laborator.

Alte dereglări metabolice întâlnite la persoanele cu hipotiroidie sunt dereglările electrolitice, inclusiv și dereglarea metabolismului sodiului. Hipotiroidia este una din cauzele hiponatremiei, de aceea la persoanele cu natriu seric scăzut obligatoriu trebuie dozat nivelul hormonului

tireostimulant. Principalul mecanism de dezvoltare a hiponatremiei în hipotiroidie este scăderea excreției apei libere, din cauza nivelurilor crescute de ADH. Hipotiroidia provoacă o scădere a debitului cardiac, ceea ce stimulează baroreceptorii sinusului carotidian, provocând creșterea nivelului de ADH [102]. S-a demonstrat că reglarea expresiei acquaporinei-2 induse de ADH în tubii colectori controlează excreția de apă în hipotiroidie. Hipotiroidia de asemenea duce la acumularea de mucopolizaharide interstițiale, ceea ce provoacă scăderea volumului sanguin arterial efectiv și la eliberarea de vasopresină [103].

Rinichiul este esențial pentru menținerea homeostaziei apei și sodiului. În hipotiroidie, rata de filtrare glomerulară (RFG) și fluxul sanguin renal sunt reduse, din cauza scăderii debitului cardiac. Pacienții cu hipotiroidie au o excreție tubulară de sodiu și apă comparabilă cu cei cu insuficiență renală. Așadar, reducerea RFG ar putea fi cauza modificărilor observate. Hipotiroidia reduce activitatea pompei Na-K-ATPazei din rinichi, ceea ce duce la scăderea reabsorbției tubulare a sodiului. Aceste modificări duc la retenție de apă și hiponatremie [104]. Este bine cunoscută relația dintre funcțiile tiroidei și ale rinichilor. Hormonii tiroidieni sunt necesari pentru creșterea, dezvoltarea și funcția renală normală. În studii experimentale, s-a demonstrat că hipotiroidia duce la modificări ale arhitecturii glomerulare (scăderea volumului și suprafeței membranei bazale glomerulare (MBG), îngroșarea MBG, expansiunea matricei mezangiale, creșterea permeabilității capilare glomerulare) [105].

Hipotiroidia poate duce la dereglarea funcției renale prin diferite mecanisme. Hipotiroidia modifică activitatea sistemului renină—angiotensină—aldosteron (RAAS) și duce la afectarea autoreglării perfuziei renale; de asemenea, afectează expresia și/sau activitatea transportatorilor de ioni tubulari renali ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, cotransportor $\text{Na}^+ - \text{Pi}$, *exchanger* $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaza}$) [106], modifică expresia canalului renal de clorură, care are ca rezultat creșterea eliberării distale de clorură și *feedback* tubulo-glomerular [105]. Hipotiroidia poate duce la scăderea debitului cardiac ca o consecință a disfuncției sistolice și diastolice și scăderea producției de globule roșii; cauzează vasoconstricție intrarenală, care rezultă din sinteza și activitatea redusă a vasodilatatorilor renali (oxid nitric, adrenomedulină) [107] și reduce astfel perfuzia renală (fig. 2).

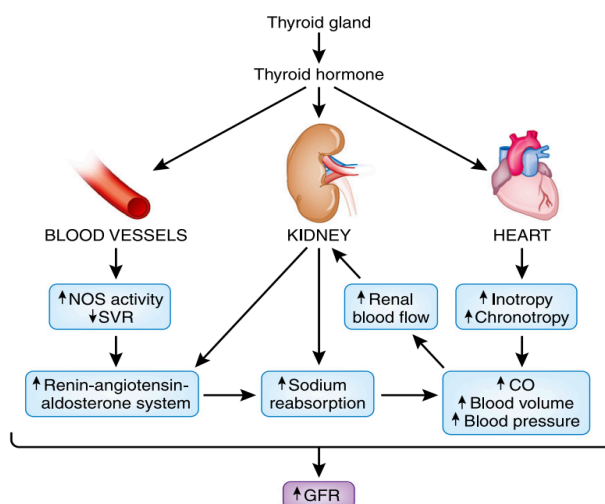


Figura 2. Efectele hormonilor tiroidieni asupra RFG [107]

Notă: NOS, oxid nitric sintază; SVR, rezistență vasculară sistemică; CO, debitul cardiac.

Unele studii au demonstrat că hipotiroidia cauzează reducerea RFG, fluxului plasmatic renal și presiunii hidrostatice transcapilare glomerulare [108,109]. Studii mari populaționale au arătat o asociere între nivelul crescut de TSH și riscul mai mare de apariție și progresie a bolii cronice renale (BCR) [110]. Hipotiroidia este asociat cu modificări semnificative ale parametrilor biochimici ai funcției renale – creatinina serică este crescută, iar valorile RFG sunt reduse, comparativ cu subiecții eutiroidieni [111,112].

În câteva studii recente, HS de asemenea se manifesta prin modificări ale nivelului de creatinină și a valorilor RFG, comparativ cu cei sănătoși [113,114]. Analiza de regresie liniară a arătat că valorile TSH pot fi utilizate pentru a prezice funcția renală scăzută, cu valori mai mari ale creatininei în grupul HS [115].

1.3. Riscul CV în hipotiroidie

Hormonii tiroidieni influențează asupra tuturor organelor și sistemelor, având un rol important în homeostazia sistemului cardiovascular. Receptori către hormonii tiroidieni sunt prezenți în endoteliul vaselor și în miocard [116]. Chiar și schimbările minore ale nivelului seric de HT au un impact negativ asupra sănătății cardiovasculare [117]. Aceste modificări sunt legate de un risc mai mare de boală coronariană (BC) și de mortalitate de orice cauză. Se consideră că formarea accelerată a aterosclerozei și disfuncția miocardică sunt principalele interrelații dintre hipotiroidie și BC [116]. Nivelul scăzut al hormonilor tiroidieni accelerează ateroscleroza prin diferite căi: disfuncție endotelială, metabolism lipidic aterogen, modificări ale tensiunii arteriale, dereglări ale hemostazei, insulinorezistență [118]. Prin scăderea expresiei citokinelor, permeabilității vasculare, aderenței trombocitelor, endoteliul are efecte antiinflamatorii și antiaterogene [10,54]. Așadar, disfuncția endotelială provoacă scăderea vasodilatației și formarea

aterosclerozei prin aderența trombocitelor și monocitelor, oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL), exprimarea factorilor protrombotici și migrarea și proliferarea celulelor musculare netede [54].

Procesele aterosclerotice cresc și din cauza efectului negativ al insuficienței hormonilor tiroidieni asupra metabolismului lipidic. Oxidarea LDL este de asemenea accelerată, ceea ce agravează aterogeneza [54]. Având în vedere că HT stimulează activitatea lipoproteinlipazei, care degradează trigliceridele în chilomicroni circulanți, în hipotiroidie se atestă hipertrigliceridemie. Dereglările vasculare, exprimate prin creșterea tensiunii arteriale diastolice, din cauza rezistenței vasculare periferice crescute, explicate prin scăderea expresiei oxidului nitric endotelial [119], îngroșarea intimei media a vaselor, creșterea rigidității arteriale, cât și dereglări hemostatice: reducerea fibrinolizei, nivel crescut de factor 7 și fibrinogen, modificarea activității antitrombinei, toate acestea de asemenea predispun la dezvoltarea precoce a aterosclerozei [116,120]. Studiile au demonstrat că, atunci când grosimea intimă-medie carotidiană crește cu 0,163 mm, riscul de infarct miocardic crește cu 43%; în plus, riscul de evenimente cardiovasculare crește cu 14% atunci când viteza undei pulsului crește cu 1 m/s. Aceste date evidențiază importanța clinică a evaluării acestor indicatori și necesitatea examinării regulate a markerilor relevanți ai aterosclerozei subclinice la pacienții cu hipotiroidie subclinică [121].

Mecanismele fiziopatologice care participă în dezvoltarea insulinorezistenței în hipotiroidie, sunt mediate de creșterea nivelului de adipocitokine – TNF- α , IL-1, leptina; stresul oxidativ crescut; creșterea peroxidării lipidelor [122]. Receptorul pentru TSH este exprimat pe suprafața hepatocitelor, unde, activat de TSH, stimulează calea receptorului- α activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR α), care duce la activarea factorului de transcripție care leagă elementul de reglare a sterolului 1 (SREBP-1c) și promovează lipogeneza hepatică *de novo* [122].

Insulinorezistența duce la creșterea acizilor grași liberi, scăderea efectului leptinei la nivelul hipotalamusului și scăderea transportului intracelular al glucozei prin GLUT4 [123]. TSH promovează de asemenea expresia glucozei 6-fosfat și a fosfoenolpiruvat carboxinelor în hepatocite, ceea ce duce la creșterea producției de glucoză în ficat [124] (fig. 3).

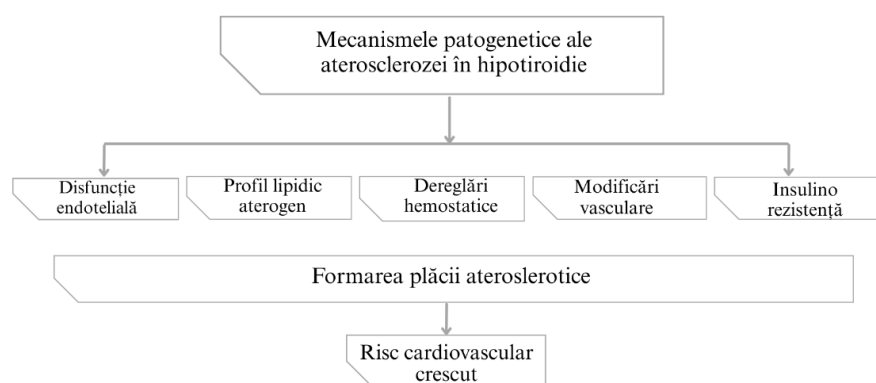


Figura 3. **Mecanismele patogenetice de formare a plăcii aterosclerotice în hipotiroidie** [124].

Legarea TSH de receptorii săi activează semnalizarea prin adenosin monofosfat ciclic, ceea ce duce la stimularea absorbției iodului, sinteza hormonilor tiroidieni și proliferarea celulelor epiteliale tiroidiene [125]. Expresia extra-tiroidiană a receptorilor TSH este de asemenea prezentă în diverse țesuturi și celule, inclusiv piele, ovare, sistem imunitar, rinichi, celule sanguine periferice, măduvă osoasă, țesut adipos, os și celule endoteliale [98]. Expresia sistemică a receptorului TSH sugerează rolul TSH în diverse procese cardiometabolice și reacții inflamatorii, independent de glanda tiroidă [20]. S-a raportat că nivelurile crescute de TSH sunt asociate cu un risc crescut de boli cardiovasculare, prin reducerea sensibilității la insulină și afectarea metabolismului lipidic [65,70]. Studiul transversal realizat de Teixeira et al. [126] a demonstrat că TSH influențează metabolismul lipidic atât prin mecanisme dependente de hormonii tiroidieni, cât și independente de aceștia, determinând apariția hipercolesterolemiei.

Receptorii TSH sunt exprimați în cantități mari în celulele musculare netede vasculare și sunt implicați în proliferarea acestora prin căi dependente de cAMP [98]. Bell și colaboratorii [127] au descoperit că receptorii TSH stimulează dezvoltarea inflamației prin inducerea eliberării de IL-6 din adipocitele cultivate. La nivelul endoteliului vascular, receptorul TSH are efecte proangiogenice asupra liniilor celulare endoteliale microvasculare umane prin creșterea nivelului de cAMP și a factorului de creștere endotelial vascular [128]. Mai mult, creșterea expresiei receptorului TSH în endoteliul vascular contribuie la progresia disfuncției endoteliale prin inițierea expresiei Akt/eNOS [129]. Stimularea excesivă a receptorilor endoteliali TSH de către nivelurile crescute de TSH în HS favorizează generarea radicalilor liberi și apariția stresului oxidativ, ceea ce duce la instalarea disfuncției endoteliale [20].

Hormonii tiroidieni exercită efecte genomice și nongenomice asupra miocardului. Receptorii pentru HT sunt localizați intracelular, intranuclear și, după cuplarea cu T3, reglează expresia genelor cardiace [130,131], favorizând contractilitatea miocardică și relaxarea ventriculară [132]. La persoanele cu hipotiroidie este dereglată funcția diastolică, din cauza scăderii recaptării ionilor de calciu de către cardiomiocite [116,133]. Efectul inotrop este mediat direct prin *upreglarea* expresiei genei receptorului β 1-adrenergic, în timp ce efectul cronotrop este mediat prin mecanisme genomice și nongenomice care implică canalele ionice și expresia receptorilor β 1-adrenergici [134,135].

Studii recente au demonstrat o prevalență mai mare a factorilor de risc CV la pacienții cu HM și HS, cum ar fi dislipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul și sindromul metabolic [136], cât și un risc crescut pentru boli cardiovasculare, cum ar fi infarctul miocardic, bolile cerebrovasculare și insuficiența cardiacă la pacienții cu hipotiroidie decompensată [137].

Se știe că boala coronariană este cea mai frecventă patologie aterosclerotică cardiovasculară, observată la pacienții cu disfuncție tiroidiană [138]. Intr-un studiu transversal

efectuat în perioada 2013 - 2018 în Arabia Saudită, pe un eșantion de 412 pacienți adulți cu hipotiroidie [139], diagnosticul de boală coronariană a fost stabilit la 22% dintre pacienți, iar nivelurile de TSH au fost semnificativ mai mari la cei cu boală coronariană. Șanse de a dezvolta boală coronariană au fost de 4,8% pentru fiecare creștere de 1 mUI/L a nivelului de TSH seric [139]. HS este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de boală coronariană, dar nu și mortalitate cardiovasculară crescută [140]. Un studiu de cohortă realizat de Inoue et al., care a inclus 9020 de participanți, a utilizat metode de regresie pentru a evalua asocieri între categoria concentrației de TSH și mortalitatea de orice cauză și a dovedit asocieri între hipotiroidia subclinică și valori normal-înalte ale TSH cu mortalitatea de toate cauzele în populația SUA [117].

Nivelurile scăzute de HT afectează negativ morfologia și fiziologia miocardului, afectând funcția diastolică [118]. Intr-un studiu de cohortă realizat de Kannan et al. pe un eșantion de 1365 de pacienți cu insuficiență cardiacă preexistentă, a fost evaluată prevalența disfuncției tiroidiene și corelarea acesteia cu evenimentele cardiovasculare [141]. Nivelurile mai mari de TSH au fost asociate cu insuficiență cardiacă severă, iar hipotiroidia a fost asociată cu o creștere a transplantului de inimă, a plasării dispozitivului de asistare ventriculară și a mortalității, comparativ cu pacienții eutiroidieni [141]. Așadar, pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă, asociată cu hipotiroidie, au un prognostic nefavorabil [141].

Hipotiroidia crește riscul de boli cerebrovasculare, cum ar fi accidentul vascular cerebral și atacul ischemic tranzitor, prin modificări aterogene legate de nivelul scăzut de HT [142]. Intr-o metaanaliză realizată de Chaker și colab., care a inclus 6 studii de cohortă ce au evaluat riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu disfuncție tiroidiană subclinică, nu s-a găsit nici o diferență semnificativă între riscul de accident vascular cerebral comparativ cu grupul eutiroidian (HR =1,08, 95% CI 0,87-1,34) [143].

Alți factori, cum ar fi greutatea corporală, indicele de masă corporală, sexul și fumatul exercită o acțiune negativă asupra metabolismului lipidic. Chiar și creșterea TSH în limitele valorilor de referință este asociată cu un profil lipidic nefavorabil și risc de boli metabolice și cardiovasculare [60].

Hipotiroidia, fiind un factor de risc cardiovascular bine cunoscut în populația generală, prezintă risc crescut de mortalitate cardiovasculară, la persoanele cu insuficiență renală cronică [105]. Intr-un studiu care a inclus 99 de pacienți aflați la hemodializă, persoanele cu un nivel TSH mai mare aveau o disfuncție endotelială mai pronunțată [144]. La pacienții cu insuficiență renală cronică, hipotiroidia se asociază cu calcifierea arterelor coronariene [144].

Un studiu pe un lot de 3233 persoane a demonstrat o corelație slabă între incidența dereglărilor cardiovasculare fatale și nonfatale în hipotiroidia latentă [145]. Pearce et al. au

stabilit că persoanele vârstnice cu hipotiroidie subclinică nu au o supraviețuire semnificativ mai redusă pe o perioadă de 9 ani comparativ cu semenii lor cu eutiroidie [146].

În același timp, alți autori au constatat că un nivel semnificativ redus de fT_3 a fost asociat independent cu un prognostic mai prost la pacienții cu sindrom coronarian acut supuși intervenției coronariene percutanate [147]. Alți cercetători au stabilit corelații între nivelul Ac anti-TPO și incidența infarctului miocardic în anamneză [148]. HS se asociază cu o prevalență înaltă a aterosclerozei aortei, în special, la bărbați [149]. Riscul maladiilor cardiovasculare și mortalitatea cresc considerabil la un nivel al TSH de $10 \mu UI/ml$ sau mai mare [150]. Kvetny et al. au demonstrat că HS este un predictor independent pentru maladiile cardiovasculare la pacienții mai tineri de 50 de ani [151]. În opinia altor autori, așa factori ca sexul, vârsta etc., au o acțiune mai puternică [152,153].

Hormonii tiroidieni participă în procesele de fibrinoliză și coagulare [154]; de asemenea în procesele de angiogeneză, influențând densitatea vaselor patului microcirculator, modificând considerabil funcțiile endoteliale și procesele metabolice la nivelul vaselor sangvine [155,156]. Așadar, hormonii tiroidieni au un impact cardiovascular semnificativ (fig. 4).

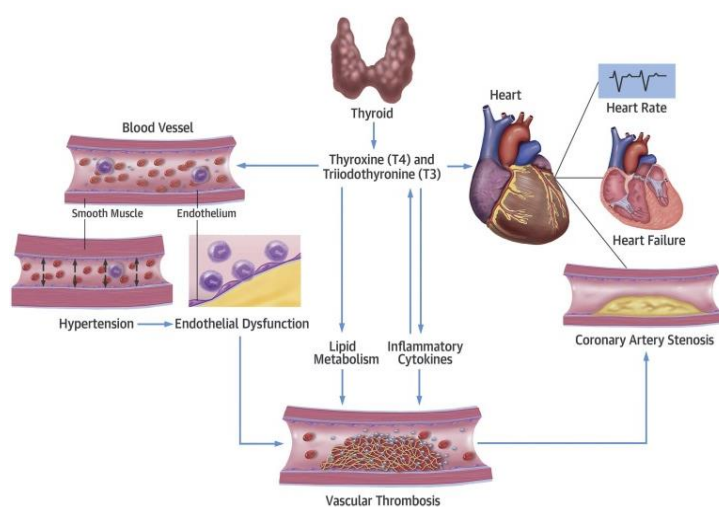


Figura 4. **Interacțiunea între hormonii tiroidieni și sistemul cardio-vascular** [10]

Nivelul scăzut al hormonilor tiroidieni poate fi un element predictor important al morbidității și mortalității cardiovasculare. HS este asociat cu anomalii cardiovasculare precoce, iar corijarea efectelor nefavorabile ale deficitului de hormoni tiroidieni poate preveni complicațiile cardiovasculare.

1.4. Inflamația sistemică *low grade* în hipotiroidia autoimună

Inflamația reprezintă răspunsul imun înnăscut al organismului și este un proces esențial care nu numai apără împotriva bacteriilor și agenților patogeni, dar, de asemenea joacă rol în întreținerea și reparația țesuturilor și este importantă în restabilirea homeostaziei. Încă Aulus

Cornelius Celsus a descris semnele clasice ale inflamației – *rubor, tumor, calor, dolor*, la persoanele cu inflamație acută. Ulterior, procesul de inflamație a început să fie diferențiat. O schimbare majoră în înțelegerea inflamației a avut loc când Rudolph Virchow (1821–1902), părintele patologiei moderne, a postulat că nu există o singură entitate numită „inflamație”, dar diferite procese inflamatorii. El a diferențiat 4 tipuri de inflamație - exudativă, infiltrativă, parenchimatoasă și proliferativă și a subliniat importanța trigger-ului inflamator [157].

În ultimele decenii s-a schimbat considerabil înțelegerea mecanismelor care mediază inflamația. Au fost depistate molecule de recunoaștere, care semnalizează necesitatea inițierii răspunsului inflamator, de exemplu, Toll-like receptori, care recunosc microorganisme, injuria tisulară, cristalele de urați [158,159]. După cuplarea cu liganzii, se declanșează răspunsul imun înăscut, cu activarea genelor care codifică proteinele ce reglează și mediază inflamația. În proces se includ mulți mediatori – citokine, prostaglandine, proteina C reactivă, componentele complementului, inflammasomi [160].

Așadar, inflamația sistemică de grad scăzut, cunoscută și ca „inflamație subclinică”, „metainflamație” sau „microinflamație”, se caracterizează prin interrelații între reglarea imună și dereglări patologice metabolice, în absența infecției. Această inflamație este în primul rând declanșată metabolic și implică molecule și căi de semnalizare similare celor implicate în inflamația clasică [161]. Inflamația de grad scăzut nu este o consecință a unei infecții sau leziuni tisulare, semnele inflamatorii clasice nu sunt prezente și nivelul proteinei C reactive (PCR) este minim ridicat, comparativ cu cel care însoțește inflamația acută după leziuni tisulare sau infecție [162]. Astfel de creșteri modeste ale CRP (între 3 și 10 mg/L) se pot găsi și la adulții sănătoși din populație [163]. Unele studii au raportat asocierea inflamației de grad scăzut cu diferite situații, care reflectă stresuri metabolice minore: expunerea la iritanți de mediu (țigări, fumat pasiv), deprivarea de somn, sedentarism, hipertensiune arterială, greutate mică la naștere, tulburări cognitive, sindromul ovarului polichistic [164], prehipertensiune arterială, apnee obstructivă în somn, hipoxie [165], statutul de celibatar [166] și îmbătrânire [167].

Acum este demonstrat că inflamația poate fi indusă de stres tisular și funcționare defectuoasă, în absența infecției sau injuriei tisulare [168]. Inflamația de grad scăzut apare atunci când schimbările din mediul intern optim conduc la stres celular. Astfel de abateri sunt recunoscute de către macrofagi, celule dendritice și celule santinelă care monitorizează homeostazia tisulară. S-a constatat că celulele limfoide înăscute joacă, de asemenea, un rol în asigurarea homeostaziei tisulare, deși mecanismele prin care recunosc stresul metabolic și modul în care afectează homeostazia sunt puțin cunoscute [169]. În aceste cazuri, răspunsul inflamator participă la restabilirea homeostaziei.

Răspunsul proteinelor nepliate (UPR) este o cale de semnalizare intracelulară adaptivă esențială și un exemplu de mecanism care răspunde la stresul metabolic, cu scop de a restaura homeostazia [170]. Reticulul endoplasmatic este organela celulară, unde o treime din proteinele sintetizate *de novo* sunt pliate, modificate, sortate și transportate la locația finală. Modificările în homeostazia reticulului endoplasmatic declanșează căile UPR, cu scop de a restabili homeostazia [171]. Mulți stresori metabolici pot provoca stresul reticulului endoplasmatic, inclusiv dereglările nivelului de calciu intraluminal, citokinele, hipoxia, toxinele, virușii [161]. Ca răspuns, se reduce translația proteinelor, iar expresia proteinelor, care marchează proteinele ținute pentru degradare, crește. O dată cu restabilirea homeostaziei, translația ARN mesager revine la normal, pentru a permite supraviețuirea celulară [162].

Inflamația acută și cea subclinică diferă la nivelul mai multor parametri (Tab. 1) [162].

Tabel 1. Comparația inflamației acute, subclinice și autoinflamației

Parametru	Infecție	Injurie tisulară	Inflamație subclinică	Boli autoinflamatorii
Cauza	Patogeni	Traumă, infarct tisular	Disfuncție metabolică	De obicei spontane
Mediatori	Molecule și celule ale răspunsului imun înăscut	Molecule și celule ale răspunsului imun înăscut	Molecule și celule ale răspunsului imun înăscut	Molecule și celule ale răspunsului imun înăscut
Semne clasice ale inflamației	+++	+++	Nu	+++
Răspunsul PCR	+++	+++	+	+++
Scop	Vindecare protectoare și reparare	Vindecare și reparare	Restaurarea homeostaziei	Aparent lipsește
Mecanism trigger	Molecule de recunoaștere a pattern-ului (PAMP, DAMP)	Molecule de recunoaștere a pattern-ului (DAMP)	Celule santinelă care monitorizează stresul tisular (UPR)	Dereglări genetice determinate

Notă: DAMP, *damage-associated molecular patterns* – *patterne moleculare asociate daunelor*; PAMP, *pathogen-associated molecular patterns* - *patterne moleculare asociate patogenilor*; UPR – *răspunsul proteinelor nepliate*. Simbolul plus indică magnitudinea.

Există o relație între disfuncția tiroidiană și patologia cardiovasculară, mediată de dereglări ale metabolismului lipidic, insulinoresistență și inflamație sistemică subclinică [172,173]. Asadar, pacienții cu HS prezintă niveluri mai ridicate de CT, LDL-c și PCR și scăderea nivelului de oxid nitric și omentina-1, comparativ cu cei cu funcția normală a glandei tiroide, ca rezultat al disfuncției endoteliale. Pe fundal de tratament cu levotiroxină, a scăzut considerabil nivelul de CT, LDL-c, PCR, pe când nivelul oxidului nitric și omentinei-1 au crescut, indicând un rol potențial al TSH în dezvoltarea aterosclerozei, la pacienții cu HS [65] și un efect pozitiv al tratamentului cu levotiroxină [174].

Kaftan A.N et al. consideră că inflamația *low grade* este cauzată de formarea radicalilor liberi și complicațiile determinate de aceștia. Inflamația provoacă și creșterea nivelului de imunoglobuline, cât și glicarea lor [81]. Fructozamina este albumina glicată, care poate fi utilizată ca marker glicemic, pentru a stabili nivelul de glicare [175]. Nivelul fructozaminei a fost considerabil crescut la pacienții cu hipotiroidie, devenind o sursă de radicali liberi și inflamație subclinică [81].

S-a demonstrat că hipotiroidia este asociată cu dezvoltarea tulburărilor sistemice prin inducerea stresului oxidativ și a inflamației. În plus, stresul oxidativ și inflamația în diferite boli sistemice pot reduce funcția glandei tiroide, ducând la hipotiroidie [176]. Hipotiroidia de lungă durată poate afecta funcțiile SNC și crește riscul de dezvoltare a bolii Alzheimer, prin declanșarea inflamației și a stresului oxidativ, care joacă un rol critic în patogeneza acestei maladii [176].

HS este deseori asociată cu inflamație sistemică de grad redus, disfuncție endotelială și diferite tulburări cardiovasculare [177]. Un studiu caz-control a confirmat că inflamația subclinică și disfuncția endotelială sunt mai pronunțate la persoanele cu HS, comparativ cu cele cu eutiroidie [177]. O meta-analiză a arătat că PCR și malondialdehida sunt crescute la persoanele cu HS, comparativ cu cele cu funcție tiroidiană normală [178]. Mai mult ca atât, HS crește riscul de dezvoltare a obezității și a sindromului metabolic, prin sporirea grăsimii viscerale, care induce alterarea expresiei receptorilor hormonilor tiroidieni și activitatea deiodinazei, ceea ce duce la evoluția HS în HM, prin mecanisme legate de inflamația sistemică de grad redus [51].

Inflamația din HS, evidențiată prin raportul limfocite-monocite crescut, care este un indicator al inflamației, contribuie la inducerea leziunilor vasculare, a disfuncției endoteliale și la dezvoltarea aterosclerozei [179]. S-a dovedit că grosimea intima-media carotidiană este corelată pozitiv cu nivelul seric de TSH și cu raportul limfocite-monocite la pacienții cu HS [179]. Alt marker al inflamației, raportul trombocite/limfocite (PLR), s-a dovedit a fi crescut în diferite afecțiuni inflamatorii care stimulează măduva osoasă [180]. Astfel, este evident că PLR este crescută în condiții inflamatorii [181].

Inflamația sistemică de grad redus poate iniția și promova ateroscleroza și complicațiile acesteia prin efecte adverse asupra endoteliului vascular, care poate fi una dintre cauzele disfuncției endoteliale [121]. Un studiu experimental efectuat pe șoareci ApoE^{-/-} a arătat că ablația receptorului TSH atenuează dezvoltarea și progresia aterosclerozei, prin inhibarea activității macrofagelor și inflamației asociate în placa aterosclerotică [182]. Disfuncția tiroidiană a fost investigată și ca posibil factor pentru neuropatia autonomă cardiacă, complicație asociată cu risc crescut de morbiditate cardiovasculară, dar o relație cauzală directă rămâne incertă [183].

Studiile in vitro au demonstrat că receptorul TSH susține inflamația, eliberarea citokinelor pro-inflamatorii, recrutarea monocitelor, activarea macrofagelor, prin mecanismul dependent de proteinkinaza mitogen-activată (MAPK) [182]. Așadar, TSH și receptorul TSH sunt implicați în patogeneza aterosclerozei, prin inducerea inflamației vasculare [20].

Inflamația este o verigă importantă în patogeneza aterosclerozei, inhibând efluxul de colesterol din macrofagi, ceea ce duce la acumularea de colesterol și formarea plăcii aterosclerotice [184]. La rândul său, placa aterosclerotică declanșează modificări inflamatorii prin eliberarea de citokine proinflamatorii din macrofagele din această placă, provocând leziuni tisulare [184]. S-a demonstrat că și TSH induce activarea macrofagelor și eliberarea de citokine inflamatorii, contribuind la dezvoltarea aterosclerozei [185]. Zhang și colab. au descoperit că TSH are un efect proinflamator asupra macrofagelor prin activarea fosfolipazei C (PLC) și a căii Rho-GTPazei [186]. S-a raportat, de asemenea, că receptorii TSH sunt exprimați în macrofage, celule endoteliale și celule musculare netede, care sunt implicate în patogeneza aterosclerozei. Prin urmare, TSH poate promova ateroscleroza nu numai indirect prin reglarea funcției tiroidiene, ci și direct prin acționarea asupra acestor celule [186]. TSH majorat inhibă receptorul gamma activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR- γ), care este o moleculă esențială în rezolvarea inflamației și în homeostazia lipidelor [182].

TSH activează multe căi de semnalizare inflamatorie, cum ar fi factorul nuclear kappa B (NF- κ B), MAPK și *inflamator receptor NOD-like pirin 3* (NLRP3) [187]. Hormonii tiroidieni inhibă expresia inflamatorului NLRP3 și atenuează tulburările inflamatorii [188]. Astfel, HS cu nivelul crescut de TSH, induce modificări inflamatorii prin activarea inflamatorului NLRP3 [188]. La nivel fiziologic, TSH are efecte imunomodulatoare (induce limfocitele B și T killer în sângele periferic) [189], deși nivelul său patologic declanșează stări proinflamatorii. În stadiul incipient al HS, creșterea nivelului de TSH duce la acțiuni proinflamatoare directă, disfuncție endotelială și inducerea patogenezei aterosclerozei [185]. Astfel, inflamația vasculară indusă de TSH ar putea fi mecanismul potențial în dezvoltarea și progresia aterosclerozei subclinice.

Autofagia este un proces specific implicat în degradarea și reciclarea organelor și proteinelor deteriorate pentru a menține homeostazia celulară [190]. Dereglarea autofagiei este asociată cu dezvoltarea multor tulburări cardiovasculare [190]. Studiile in vitro au arătat rolul TSH în procesul de autofagie [191]. În hipotiroidie, procesul autofagic este grav afectat printr-o cale mediată de IL-1 [192].

Homocisteina este un α -aminoacid neproteinogen, considerată un potențial factor de risc pentru dezvoltarea și progresia unor maladii cardiovasculare [193]. S-a raportat că nivelul TSH este corelat pozitiv cu nivelul seric de homocisteină la pacienții cu hipotiroidie [194,195]. În

hipotiroidie are loc dereglarea metabolismului și clearance-ului homocisteinei, ceea ce duce la hiperhomocisteinemie [196]

Așadar, inflamația vasculară, stresul oxidativ, inducerea autofagiei, hiperhomocisteinemia, insulinorezistența, hipertensiunea arterială, mediate de TSH, pot induce și menține ateroscleroza în hipotiroidie (fig. 5).

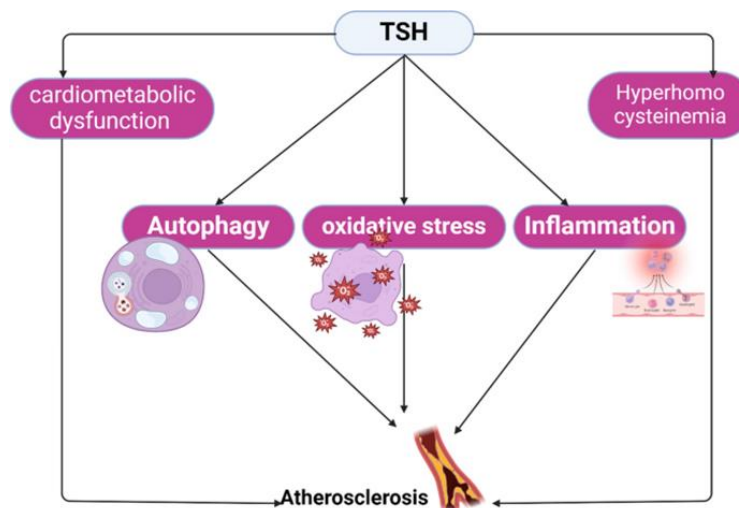


Figura 5. Ateroscleroza indusă de hipotiroidie [20]

Autoimunitatea tiroidiană pare să fie, de asemenea, legată de rezistența la insulină, de un profil lipidic aterogen și de inflamația de grad scăzut [197].

1.5. Tratamentul hipotiroidiei

La majoritatea pacienților, hipotiroidia necesită tratament îndelungat, pe toată durata vieții. Tratamentul reprezintă substituția hormonală tiroidiană. Obiectivele tratamentului sunt restabilirea eutiroidiei clinice (poate fi realizată la majoritatea pacienților prin administrarea tiroxinei sintetice), dispariția semnelor și simptomelor deficitului de hormoni tiroidieni, îmbunătățirea sau reversibilitatea factorilor de risc cardiovasculari, asociați cu deficitul de hormoni tiroidieni (dislipidemia, disfuncția diastolică, hipertensiunea diastolică, disfuncția endotelială, insulinorezistența) și evitarea tratamentului excesiv și efectelor adverse ale tireotoxicozei iatrogene [198].

Pentru tratamentul hipotiroidiei sunt accesibile diferite formule de hormoni tiroidieni, naturale sau sintetice. Tratamentul cu triiodtironină în monoterapie nu este recomandat deoarece are timp de înjumătățire scurt – 1 zi, ceea ce duce la fluctuații suprafiziolgice a T3 în plasmă, cu potențiale efecte adverse [199]. Există și preparate combinate, T4+T3 sintetice, care nu sunt recomandate de rutină, deoarece depășesc ratio fiziologic (13:1 – 20:1) [200].

Tratamentul de elecție al hipotiroidiei este tiroxina sintetică. T4 este un prohormon cu activitate intrinsecă mică, care este deiodinat în țesuturile periferice pentru a forma T3, hormonul

tiroidian activ. Acest proces de deiodinare reprezintă aproximativ 80% din producția zilnică totală de T3 la subiecții normali. Conversia este realizată de deiodinazele de tip 1 (D1) și de tip 2 (D2). Deiodinaza de tip 3 (D3) participă la cleareance-ul T4 și T3 serice [201]. Expresia D1 are loc în ficat și rinichi și mai puțin în glanda tiroidă și produce și o cantitate mică de T3, fiind responsabilă de sinteza a circa 25 % din T3 circulant [202]. D1 înlătură iodul de la metaboliții inactivi ai T3 și T4 în ficat și rinichi. Expresia D2 are loc în sistemul nervos central, hipofiză, glanda tiroidă, inimă, țesut adipos brun, mușchii scheletici [203,204]. D2 este responsabil de sinteza a circa 60 % din T3 circulant, prin convertirea T4 în T3 [205].

Aproximativ 70 - 80 % din doza de T4 este absorbită și, deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al T4 este lung (7 zile), tratamentul o dată în zi are ca rezultat concentrații serice de T4 și T3 aproape constante [206]. Astfel, T4 este administrat cu ușurință, este un preparat sigur, bine tolerat, accesibil ca preț și cu o bună complianță din partea pacientului [198]. Există diferite formule de levotiroxină: comprimate, capsule gelatinoase, formule lichide. Ultimele două sunt recomandate în cazul absorbției gastro-intestinale scăzute la persoanele cu gastrită atrofică, cu dereglarea secreției acidului gastric sau în cazul administrării inhibitorilor pompei de protoni [207]. Doza levotiroxinei depinde de severitatea bolii, vârstă, comorbidități, indicele masei corporale, masa musculară. În hipotiroidia postoperatorie sunt necesare doze mai mari de levotiroxină, comparativ cu hipotiroidia autoimună sau cea indusă de iod radioactiv [198].

Terapia de substituție începe cu întreaga doză, calculată în dependență de greutate și reprezintă 1,6-1,8 mcg/kg corp/zi [208]. Nivelul TSH seric este cel mai potrivit și sensibil marker al monitorizării tratamentului de substituție a hipotiroidiei primare cu levotiroxină. Ajustarea dozei se face la interval de 6-8 săptămâni după inițierea tratamentului sau modificarea dozei.

Tratamentul cu levotiroxină poate fi asociat atât cu supradozarea preparatului, cât și cu subdozarea acestuia. Cauzele tratamentului insuficient pot fi aderența scăzută la tratament, monitorizarea inadecvată, malabsorbția, administrarea concomitentă a medicamentelor care interferează cu efectul levotiroxinei și altele [209]. Pacienții de toate vârstele pot acuza schimbarea dispoziției, a stării de bine, dereglări cognitive, infertilitate, complicații în sarcină [210,211]. Supradozarea cu levotiroxină provoacă tireotoxicoză iatrogenă, care este asociată cu risc CV crescut și cu fracturi osteoporotice [198,212].

Date din literatura de specialitate indică o satisfacție scăzută a pacienților aflați sub tratament cu T4, cu persistența unor simptome precum fatigabilitatea și depresia, asociate cu variații genetice la nivelul deiodinazelor și al transportorilor hormonilor tiroidieni [213].

1.6. Calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie

Hipotiroidia este o boală cronică care se caracterizează printr-o multitudine de simptome care pot afecta atât calitatea fizică, cât și psihică a vieții pacienților. Hipotiroidia este o cauză importantă de morbiditate.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește calitatea vieții (QOL) ca „percepția indivizilor asupra situației lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc și în dependență de propriile necesități, standarde și aspirații” [214]. Îmbunătățirea QOL a devenit un element important în managementul bolilor cronice. Mai multe studii au descoperit că la pacienții cu hipotiroidie este afectată calitatea vieții [215,216].

Receptorii hormonilor tiroidieni se află în toate organele și, respectiv, reglează funcția tuturor organelor și sistemelor, ca urmare, hipotiroidia poate duce la o multitudine de simptome clinice. Tulburările de dispoziție și emoționale, cum ar fi sindromul depresiv și anxietatea, sunt frecvent întâlnite la pacienții cu hipotiroidie. O meta-analiză a raportat că riscul de depresie este de aproape 2,5 ori mai mare la adulții cu hipotiroidie, comparativ cu persoanele cu eutiroidie [217]. O altă meta-analiză a arătat că circa 24 % dintre pacienții cu tiroidită autoimună suferă de depresie și 42 % dintre aceștia prezintă tulburări de anxietate [218]. Aceste tulburări psihice pot afecta semnificativ sănătatea mintală a pacienților.

Alte simptome somatice care pot cauza reducerea semnificativă a sănătății fizice, cum ar fi: oboseala fizică și intelectuală, frilozitatea, crampele și durerile musculare, sunt raportate frecvent de mulți pacienți cu hipotiroidie [219,220]. De asemenea, pacienții cu hipotiroidie pot prezenta scăderea calității vieții asociată cu creșterea în greutate. Calitatea scăzută a vieții și tulburările de sănătate mintală, inclusiv depresia și anxietatea, apar adesea împreună cu obezitatea [221]. Mai mult ca atât, căderea părului și sprâncenelor, pielea uscată și unghiile casante sunt o sursă de disconfort și probleme cosmetice mai ales la femei, care pot avea influență negativă asupra calității vieții. Femeile cu hipotiroidie pot prezenta dereglări menstruale și infertilitate, care sunt sursă de stress și influențează toate aspectele vieții cuplului afectat și are un impact considerabil asupra calității vieții: aspecte psihice, fizice, sociale și personale afectate [222].

Prezența comorbidităților în hipotiroidie, ca și în toate maladiile cronice, și mai mult scade scorul calității vieții [219,223]. Comorbiditățile de asemenea contribuie la dizabilitatea fizică, psihică și psihologică, limitează interrelațiile sociale și reduc considerabil QOL [223].

Scopul tratamentului în hipotiroidia primară este obținerea nivelului de TSH în intervalul de referință, fără stipulări referitor la simptome [224]. Ghidul *American Thyroid Association Task Force* din 2014 definește eutiroidia doar în baza nivelului TSH/T4 liber în intervale de referință [225]. Două studii [226,227] au constatat că QOL a fost normală (adică, neafectată, în

raport cu eşantioanele populației generale). Într-un studiu asupra copiilor și adolescenților germani cu diferite boli tiroidiene, Hirtz și colab. au observat un scor KINDL-R normal în subeșantioanele de participanți cu HM sau SH [28]. Quinque și colab. nu au găsit o diferență în scorul *ThyDQoL* atunci când au comparat pacienții tratați cu hipotiroidie autoimună și un grup de control sănătoși [228]. Alte studii nonrandomizate au găsit diferențe mici, dar semnificative statistic în QOL (folosind SF-36 și/sau ThyPRO) în rândul pacienților cu HM tratați cu T4, în comparație cu eşantioanele populației generale [229,230]. Alte studii au raportat o QOL semnificativ mai scăzută la pacienții cu HM tratați cu T4, comparativ cu pacienții (control) cu alte boli și cu eşantioanele populației generale [231].

Rezultatele review-ului literaturii sugerează că QOL este îmbunătățită semnificativ - dar nu întotdeauna normalizată – după câteva luni de tratament cu T4 la pacienții nou diagnosticați cu HM. Constatările uneori contradictorii sau inconsecvente s-ar putea datora diferențelor majore între studii în design, populații de pacienți și populații de control. Absența (din motive etice) a grupurilor de control (netratate) de pacienți nou diagnosticați cu HM înseamnă că efectul complet al T4 asupra QOL ar putea fi subestimat [227].

În ceea ce privește studiile despre QOL la pacienții cu HS, rezultatele sunt contradictorii: unele studii nu au găsit schimbări statistic semnificative între pacienții tratați versus persoanele sănătoase din grupul control [232], iar altele au indicat scoruri mai bune în unele, dar nu în toate domeniile chestionarului QOL, la persoanele tratate [233,234], iar unele au raportat prezența sau persistența QOL semnificativ scăzute la persoanele tratate [231]. Un studiu suedez de cohortă, condus pe un eșantion populațional aleatoriu de 414 femei și bărbați cu TSH > 4.2 mU/L a arătat că, subiecții cu hipotiroidie care nu-și cunoșteau nivelul de TSH, aveau o QOL mai scăzută, în ceea ce privește somnul, izolarea socială și durerea, indiferent de statutul anticorpilor antiTPO [235].

Datele de literatură sunt contradictorii și referitor la corelația dintre valoarea țintă pentru hormonii tiroidieni și QOL. Pe de o parte, Mehuys et al. [232] a arătat că nu a existat o corelație semnificativă între administrarea tratamentului cu levotiroxină și QOL. Pe de altă parte, Gülsoy Kirnap et al. [236] și Samuels et al. [237] au concluzionat că înrăutățirea QOL a fost apreciată doar la persoanele insuficient tratate și la cele supradozate cu T4.

Hipotiroidia a fost, de asemenea, asociată cu reducerea calității vieții, care este un predictor important de supraviețuire la pacienții cu boală cronică renală dializată sau nondializată [238]. Într-o cohortă prospectivă de 450 de pacienți hemodializați care au fost supuși evaluării QOL, nivelurile mai ridicate de TSH au fost asociate cu QOL afectată, în special în domeniile legate de sănătatea fizică (lipsa de energie/oboseală, limitări cauzate de sănătatea fizică, durere) [105].

Diversitatea potențialilor factori de influență (psihologici, genetici, clinici, demografici, de comportament) ilustrează complexitatea relațiilor între nivelul de hormoni, simptomele

hipotiroidiei și QOL [227]. Aproximativ 10-15% dintre persoanele cu hipotiroidie tratate cu levotiroxină prezintă simptome persistente și insatisfacție față de terapie (care s-ar putea datora sau nu hipotiroidiei), ceea ce poate duce la supratratament [216]. Într-adevăr, în practică, unii pacienți tratați cu levotiroxină continuă să acuze unele simptome prezente anterior tratamentului: oboseală, astenie, scăderea vitalității, concentrației, cogniției, dispoziției, stării de bine și a QOL [231,239,240]. Mai mult ca atât, într-un studiu transversal, mai mulți pacienți care administrau levotiroxină, au avut o QOL mai scăzută decât cei care nu administrau tratament de substituție [216]. Un studiu online efectuat în 2018, care a comparat QOL la persoanele care administrau doar levotiroxină sau levotiroxină în combinație cu triiodtironină, sau extract de tiroidă au arătat o satisfacție scăzută pe fundal de tratament cu hormoni sintetici, dar diferențele dintre grupuri erau mici și 20 – 60 % din pacienți au rămas nesatisfăcuți pe fundal de oricare tratament [240].

Persistența unor simptome (depresie, oboseală, încețoșarea gândirii), pe fundal de tratament cu levotiroxină poate fi explicată prin persistența hipotiroidiei cerebrale locale, din cauza polimorfismului genetic Thr92Ala-DIO2 [241], care este responsabil de reducerea activității deiodinazei 2 glial specifice [241] sau polimorfismului în transporterul hormonilor tiroidieni MCT10 [242]. Așadar, pacienții tratați cu levotiroxină pot avea valori normale de TSH, valori T4 ușor crescute, iar T3 la limita de jos a valorilor de referință. Astfel, conținutul de T3 nu este restabilit pe deplin pe fundal de monoterapie cu levotiroxină [216].

De asemenea, simptomele s-ar putea datora procesului autoimun, mai degrabă decât hipotiroidiei [243]. O altă explicație a QOL scăzute persistente ar fi că simptomele să nu aibă legătură cu hipotiroidia, dar cu alte boli cu simptome asemănătoare, de exemplu boala Addison [244,245]. Mai mult ca atât, simptomele persistente inexplicabile sunt frecvente în asistența medicală primară [246].

Modificarea QOL în rezultatul tratamentului cu levotiroxină a hipotiroidiei autoimune este prezentată în fig. 6.

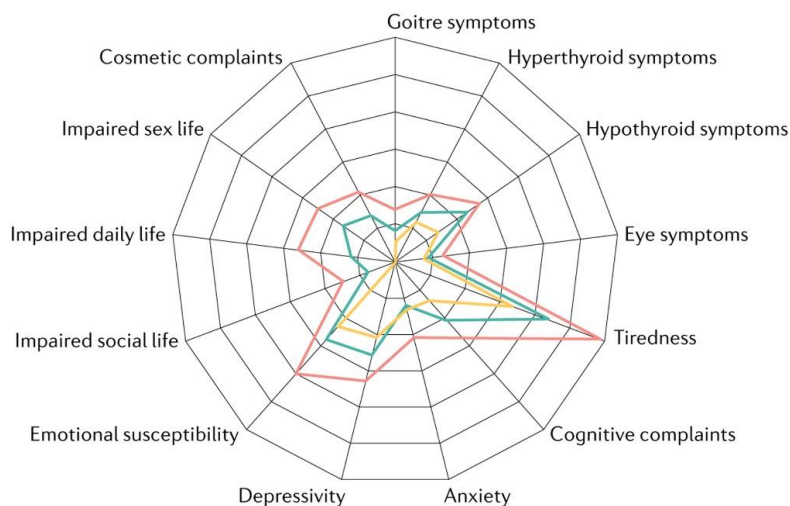


Figura 6. **Modificarea în componentele QOL până la și după tratamentul hipotiroidiei** [216]

Notă: Plot radar care arată simptomele pacientului utilizând ThyPRO, la momentul inițial (roșu) și la 6 luni după începerea tratamentului cu levotiroxină pentru hipotiroidie autoimună (verde), în comparație cu datele normative (galben).

Un sondaj olandez, a cărui rezultate au fost publicate în 2024, a arătat că QOL nu corelează cu vârsta, sexul, IMC, statutul de menopauză, stresul, parametrii tiroidieni serici, originea și durata hipotiroidiei, tipul de medicație tiroidiană sau doza de levotiroxină utilizată [247]. Asociația *British Thyroid Foundation* a determinat că, la persoanele cu hipotiroidie tratată, QOL corelează pozitiv cu sexul masculin ($p=0,011$), durata hipotiroidiei ($p=0,002$), corelează negativ cu vârsta ($p=0,027$), administrarea în monoterapie a extractului de glandă tiroidă sau T3 ($p=0,014$) [239]. Una din constatările unui studiu caz-control din Arabia Saudită a fost că fumatul și sexul feminin au fost asociate cu o sănătate mintală mai scăzută la persoanele cu hipotiroidie [248].

Într-un studiu efectuat de un grup de cercetători danezi, au fost evaluați predictorii clinic relevanți ai îmbunătățirii QOL, apreciate prin scala ThyPRO-39, în timpul inițierii tratamentului cu T4 la pacienții cu hipotiroidie primară [249]. Cheltuielile energetice de repaus (CER) au fost sugerate ca predictor ai îmbunătățirii QOL în timpul tratamentului, dar, în pofida creșterii CER, nu a fost găsită nici o asocieră cu ThyPRO-39. În schimb, IMC pre-tratament a fost un predictor puternic al îmbunătățirii QOL în timpul tratamentului, chiar dacă pacienții cu IMC mai mare nu au pierdut mai mult în greutate (pe fundal de tratament), comparativ cu pacienții cu $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$. Astfel, cu cât este mai mare IMC pre-tratament, cu atât QOL este mai bună în timpul tratamentului cu T4 [249]. Alte studii de asemenea au arătat existența unei corelații negative între IMC și QOL [250], ceea ce indică asupra faptului că, cu cât IMC este mai mare, cu atât este mai anticipat beneficiul terapiei cu T4 asupra QOL [249].

Nici doza de T4 nu a prezis semnificativ modificarea scorului QOL, o doză mai mare fiind determinantă pentru un nivel al TSH mai jos, totuși, nivelul TSH și T3 nu au corelat cu

modificarea QOL [249]. Este interesant că doza de T4 preferată de pacienți nu a fost determinată de nivelul TSH, ci aparent de percepția pacienților a unei doze mai mari de T4 [237].

Evaluarea calității vieții este importantă în hipotiroidie; este unul dintre elementele care permit aprecierea eficacității și calității îngrijirii pacientului. Natura exactă a relației dintre factorii de influență asupra QOL în hipotiroidie necesită studii suplimentare.

Așadar, putem concluziona că hipotiroidia primară este o patologie polisistemică, care se caracterizează prin afectarea tuturor organelor și prin diferite dereglări metabolice. Prevalența hipotiroidiei subclinice variază de la 4 la 10 %, iar a hipotiroidiei manifeste - 0,2-2%. Atât hipotiroidia manifestă, cât și subclinică accelerează dereglările metabolismului lipidic, a căror patogenie este complexă și multifactorială și prezintă un risc cardiovascular crescut prin modificări proaterogene, creșterea insulinoresistenței, modificarea funcției endoteliale și sporirea citokinelor proinflamatorii. Analiza literaturii moderne evidențiază date contradictorii referitor la tulburările incipiente, subclinice în hipotiroidia primară autoimună. Rezultatele cercetărilor nu sunt suficiente pentru elaborarea unor programe diagnostice și terapeutice, patogenetic argumentate la pacienții cu hipotiroidie primară subclinică. Au fost descrise unele mecanisme patogenetice implicate în apariția inflamației *low grade* în hipotiroidie, dar datele din literatură sunt insuficiente și contradictorii.

Levotiroxina reprezintă tratamentul de elecție al hipotiroidiei. Pe fundal de tratament de substituție, la pacienții cu hipotiroidie se ameliorează în diferită măsură statutul clinic, hormonal, metabolic, imun. Hipotiroidia este asociată cu reducerea calității vieții, iar tratamentul de substituție cu levotiroxină nu întotdeauna ameliorează acest aspect. Chestionarul ThyPRO este un instrument util în aprecierea calității vieții pacienților cu hipotiroidie.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a studiului și a lotului de cercetare

Conform scopului și obiectivelor propuse, a fost efectuat un studiu observațional prospectiv, longitudinal, controlat, cu evaluări repetate. A fost elaborată metodologia cercetării, cu determinarea criteriilor de includere a pacienților în studiu, elaborarea și completarea formularelor de cercetare, analiza și sinteza rezultatelor obținute, formularea concluziilor, implementarea rezultatelor obținute. Cercetarea s-a desfășurat pe parcursul anilor 2018-2024 în conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki – WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (revizia 2013, Fortaleza). Anul 2018 a fost consacrat documentării bibliografice și elaborării metodologice; recrutarea pacienților a început după obținerea Avizului Comitetului de Etică a Cercetării.

Studiul a fost aprobat la ședința Comitetului de Etică a Cercetării a USMF Nicolae Testemițanu (proces verbal nr. 3/5 din 15.03.2019).

Persoanele participante în studiu au fost familiarizate cu detaliile referitor la cercetare, a fost respectat timpul necesar pentru citirea acordului informat și au fost oferite răspunsuri la întrebările apărute. Toți participanții la studiu au semnat acordul informat (formularul de informare și formularul de acceptare). Au fost respectate confidențialitatea și etica cercetării.

Studiul științific a fost realizat în câteva etape. Inițial a fost colectat materialul de studiu. Pacienții au fost selectați din Secția consultativ-diagnostică a Spitalului Clinic Republican “Timofei Moșneaga” (SCR), din Centrele consultative raionale și orășenești. Pacienții au fost investigați în condiții de ambulatoriu; o parte din pacienți au fost spitalizați în secția endocrinologie a SCR pentru investigații diagnostice și tratament. Lotul de pacienți a inclus 65 persoane. Datele despre fiecare pacient au fost introduse în fișa de anchetare, care a inclus acuzele, anamneza bolii, examenul fizic, analizele de laborator, chestionarul de apreciere a calității vieții pentru persoanele cu patologia glandei tiroide (ThyPRO-39). Lotul de control a inclus persoane practic sănătoase și a fost evaluat o singură dată, la vizita inițială, cu determinarea profilului hormonal tiroidian, a parametrilor biochimici, a markerilor inflamatori și cu aplicarea chestionarului ThyPRO-39. Reevaluările la 8 și la 16 săptămâni au fost efectuate exclusiv în lotul de cercetare, întrucât acestea urmăreau răspunsul la terapia de substituție cu levotiroxină — intervenție inaplicabilă persoanelor eutiroidiene; repetarea prelevărilor venoase la persoane sănătoase, în absența unui beneficiu diagnostic sau terapeutic, nu ar fi fost justificată etic. În consecință, comparațiile între cele 2 loturi au caracter transversal și se referă la vizita inițială, în timp ce dinamica la 8 și la 16 săptămâni a fost analizată intra-lot, fiecare pacient constituind propriul control în timp, conform designului cu evaluări repetate.

A II-a etapă a inclus monitorizarea pacienților cu hipotiroidie, la interval de 8 și 16 săptămâni de la vizita inițială, cu evaluarea profilului hormonal, biochimic, a markerilor inflamatori, iar la interval de 16 săptămâni, a fost reevaluat ThyPRO-39.

Etapa finală a inclus elaboarea recomandărilor practice, reieșind din rezultatele obținute. Design-ul studiului este prezentat în figura 7.

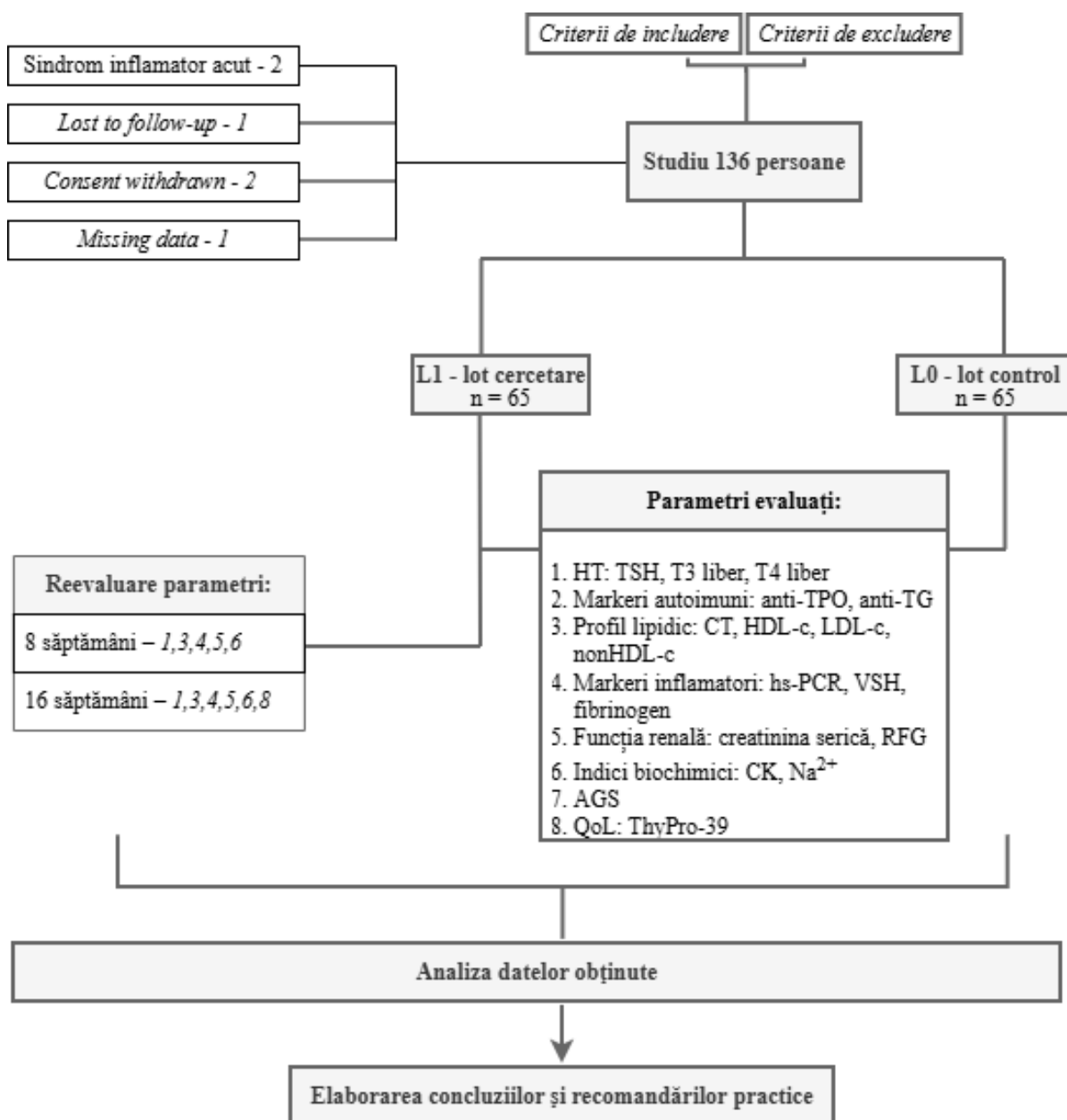


Figura 7. Design-ul studiului

Notă: Ajustarea dozei de levotiroxină se efectua la necesitate, în funcție de valoarea TSH, conform algoritmului prezentat în subcapitolul 2.3.

În studiu au fost incluși pacienți cu diagnosticul de hipotiroidie primară pe fundal de tiroidită autoimună. Diagnosticul hipotiroidiei primare a fost stabilit în baza acuzelor, istoricului bolii, examenului clinic, analizelor biochimice și imunologice, în conformitate cu Clasificatorul Internațional al Maladiilor, recomandările ATA/AACE *Clinical Practice Guideline for*

Hypothyroidism in Adults, 2014/2012. Hipotiroidia manifestă este definită prin creșterea nivelului de TSH peste limita superioară normală – 4 μ UI/mL și scăderea nivelului de T₄ liber sub valorile de referință, iar HS este definit ca TSH mai mare de 4 μ UI/mL și T₄ liber în valorile de referință. În HS, disfuncția tiroidiană a fost confirmată prin testarea repetată a TSH la interval de cel puțin 1 lună. Hipotiroidia autoimună se caracterizează prin concentrația crescută a titrului de anticorpi antitiroidieni: Ac antiTPO > 35 UI/ml și/sau Ac antiTG > 40 UI/ml.

Pentru realizarea obiectivelor propuse, selectarea pacienților cu hipotiroidie primară s-a realizat în 2 etape: prima etapă – selectarea primară a pacienților în centrele consultative municipale, în secția consultativă republicană din cadrul IMSP SCR și a doua etapă – la Catedra de endocrinologie (diagnosticul final și realizarea cercetărilor în conformitate cu obiectivele propuse).

Datele despre pacienți au fost colectate prin interviu. La etapele inițiale ale cercetării a fost elaborat un chestionar clinic, care a inclus informații acumulate în baza indicatorilor anamnestici, clinici, instrumentali, de laborator, care au fost estimați complex.

Volumul eșantionului a fost estimat pentru obiectivul principal al cercetării — compararea mediilor variabilelor continue de interes între lotul de cercetare și lotul de control (două eșantioane independente, raport de alocare 1:1). Au fost fixate: nivelul de semnificație bilateral $\alpha = 0,05$; puterea statistică $1 - \beta = 80\%$; mărimea efectului Cohen's $d = 0,50$, corespunzătoare unui efect moderat [Cohen J., 1988]. Calculul s-a efectuat conform formulei pentru compararea mediilor a două grupuri independente:

$$n = 2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 / d^2$$

unde $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$; $Z_{1-\beta} = 0,84$; $d = 0,50$.

$$n = 2 \times (1,96 + 0,84)^2 / 0,50^2 = 2 \times 7,84 / 0,25 = 62,72 \approx 63 \text{ participanți per lot.}$$

Pentru componenta longitudinală a studiului (comparații intra-individuale ale aceluiași parametri la vizita inițială, la 8 și la 16 săptămâni) volumul necesar a fost estimat prin formula pentru eșantioane dependente: $n = (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 / d^2 = 7,84 / 0,25 \approx 32$ subiecți — valoare inferioară celei impuse de comparația inter-grup. În consecință, dimensionarea eșantionului a fost dictată de comparația între loturi, care reprezintă cerința mai restrictivă.

Anticipând o rată de non-participare și excludere de circa 10%, au fost recrutate 136 de persoane.

6 persoane din lotul pacienților cu hipotiroidie au fost excluse din studiu: refuz de participare — 2; dezvoltarea unui proces inflamator acut — 2; pierdute din supraveghere (lost to follow-up) — 1; date lipsă — 1. Analiza finală a inclus 130 de persoane, repartizate în două loturi: lotul de cercetare L1 — 65 de pacienți cu hipotiroidie autoimună — și lotul de control L0 — 65 de persoane practic sănătoase, ajustate după vârstă, sex și indicele masei corporale. Efectivul

analizat depășește volumul minim estimat de 63 de participanți per lot, asigurând o putere statistică de cel puțin 80% pentru obiectivele formulate.

Pentru analizele de asociere, efectivul de 65 de participanți permite detectarea unui coeficient de corelație $|r| \geq 0,34$ la $\alpha = 0,05$ (bilateral) și putere de 80%. În modelele de regresie liniară multiplă a fost respectată regula de minimum 10 observații per variabilă independentă, ceea ce a limitat modelele la maximum 6 predictori.

Criteriile de includere:

- Vârsta între 18 și 65 ani
- Hipotiroidie de geneză autoimună netratată, fără semne și simptome de patologie asociată recentă sau în curs de desfășurare
- Acordul informat al pacientei/pacientului de a participa la studiu

Criterii de excludere:

- Administrarea preparatelor ce pot interfera cu funcția tiroidiană (interferon, amiodaronă, hipolipemiente, supresori de apetit, suplimente de vitamine, antioxidante, beta-blocante, metoclopramidă, domperidon)
- Maladii sistemice (maladii ale țesutului conjunctiv)
- Diabet zaharat
- Obezitate de grad II și mai mult
- Tumori maligne
- Antecedente de maladii respiratorii
- Antecedente de maladii cardiovasculare
- Alte maladii intercurrente acute
- Tabagism activ
- Alcoolism
- Femei însărcinate

2.2. Metode de investigare

Pacienții înrolați în studiu au fost supuși unui examen complex. Inițial au fost intervievați, s-au cules datele anamnestice privind acuzele principale, durata și debutul maladiei, anamnesticul eredo-colateral; s-a efectuat examenul clinic și paraclinic. Toate datele obținute au fost incluse în tabele de codificare conform unui chestionar elaborat.

2.2.1. Evaluarea clinică

Evaluarea clinică a inclus examinarea generală a pacientului, aprecierea parametrilor antropometrici, a indicilor hemodinamici, examinarea aparatului respirator, cardiovascular și a

altor sisteme de organe. IMC a fost calculat prin formula de calcul a raportului masei corporale în kilograme la pătratul înălțimii în metri, fiind repartizați în una dintre categorii: subponderal – $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, normoponderal – $IMC 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$, supraponderal – $IMC 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$, obezitate grad I – $IMC 30,0-34,9 \text{ kg/m}^2$, obezitate grad II – $IMC 35,0-39,0 \text{ kg/m}^2$, obezitate grad III – $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$. În studiu au fost incluse persoanele cu IMC nu mai mare de $34,9 \text{ kg/m}^2$.

A fost apreciată tensiunea arterială cu ajutorul unui sfigmomanometru mecanic, la nivelul membrelor superioare, bilateral, după cel puțin 5 minute de repaus în poziție așezată, conform recomandărilor Societății Europene de Hipertensiune din 2023 [251].

2.2.2. Investigații de laborator

Mostrele sanguine au fost colectate din vena cubitală, după un post alimentar nocturn de cel puțin 8 ore. Următorii parametri au fost evaluați: hemoleucograma, profilul hormonal tiroidian – TSH, T4 liber, T3 liber, Ac anti-TPO, Ac anti-TG, markerii inflamatori – hs-PCR, fibrinogen, VSH, examenul biochimic al sângelui: profilul lipidic – colesterolul total, LDL-c, HDL-c, non-HDL-c, funcția renală – creatinina serică și RFG, Na^+ seric, creatinfosfokinaza. Investigațiile au fost efectuate la laboratorul medical ALFA diagnostica.

Testele funcției tiroidiene au fost evaluate prin metoda chemiluminiscenței directe, test cantitativ (TSH, F4 free T4, F3 free T3, ANTI-TPO, ANTI-TG, Immulite 2000 XPi, Siemens Healthcare Diagnostics, UK). Valorile de referință ale TSH sunt $0,4 - 4 \mu\text{UI/mL}$, pentru T4 liber: $0,69 - 1,7 \text{ ng/dL}$, T3 liber: $2,0-4,4 \text{ pg/mL}$, Ac anti-TPO $< 10 \text{ UI/mL}$, Ac anti-TG $< 20 \text{ UI/mL}$. Hs-PCR a fost evaluată prin metoda înalt sensibilă latex-imunoturbidimetrică (C-REACTIVE PROTEIN-hs, Analizor AU480 Chemistry Analyzer, Beckman Coulter, SUA). Valoarea de referință: $< 3,0 \text{ mg/L}$. Fibrinogenul – prin metoda Clauss (HemosIL Fibrinogen-C, Analizor ACL Elite, Instrumentation Laboratory, SUA). Valori de referință: $2,20-4,96 \text{ g/L}$. VSH – prin metoda Westergren (Teste Transpoder, Analizor CUBE 30 TOUCH, DIESSE, Italia), valori de referință $0-20 \text{ mm/oră}$. Profilul lipidic (CT, LDL-c, HDL-c) a fost evaluat prin metoda enzimatică (Cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, Analizor DxC 700 AU, Beckman Coulter, SUA). Valorile de referință ale CT sunt $< 5,2 \text{ mmol/L}$, pentru LDL-c: $< 2,6 \text{ mmol/L}$, pentru HDL-c: $\geq 1,55 \text{ mmol/L}$ (prag de risc CV scăzut). Non-HDL-colesterol a fost calculat prin formula $\text{Colesterol total} - \text{HDL-colesterol}$ [252]. Valorile normale au fost considerate $< 3,37 \text{ mmol/L}$. Creatinina și creatinfosfokinaza au fost evaluate prin metoda kinetică (Creatinine, CK (NAC), Analizor DxC 700 AU, Beckman Coulter, SUA) cu valori de referință: $45,0 - 84,0 \mu\text{mol/L}$ și respectiv $\leq 145,0 \text{ U/L}$. RFG a fost calculată prin formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI Creatine Equation* (2021), care include nivelul

creatininei serice, vârsta, sexul și coeficienți ajustați la sex. GFR normal este considerat ≥ 90 ml/min/1,73 m². Hemoleucograma a fost efectuată prin metoda citometriei în flux (Analizor XT-2000 Sysmex Corporation, Japonia). Na⁺ seric – prin metoda potențimetrică (EasyLyte, Analizor EasyLyte Expand, Medica, SUA), valori de referință 135,0-148,0 mmol/L.

2.2.3. Aprecierea calității vieții

În ultimii ani, tot mai multă atenție se acordă calității vieții pacienților, care este apreciată prin diferite instrumente de măsurare, ce iau în considerare punctul de vedere a pacientului, în ceea ce privește impactul bolii și tratamentului. Chestionarele existente (*Chronic Thyroid Questionnaire*, *the Thyroid Symptom Questionnaire (TSQ)*, *the Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire*), care se referă la QoL pacienților cu hipotiroidie nu au fost validate în studii calitative și au unele neajunsuri. Astfel a fost elaborat chestionarul ThyPRO, care este validat clinic și are o precizie înaltă [253]. Noțiunea de calitate a vieții legată de starea sănătății a fost înlocuită cu termenul PRO – *patient-reported outcome (rezultate raportate de pacient)*. Totuși, au fost identificate unele probleme potențiale – chestionarul este lung, are 85 de itemi, incluși în 13 scale, astfel, a fost elaborată versiunea prescurtată, cu 39 de itemi, care păstrează validitatea clinică, precizia înaltă și validitatea inter-culturală [216,254].

În studiul nostru, calitatea vieții a fost apreciată prin chestionarul ThyPRO-39. ThyPRO este primul chestionar comprehensiv privind sănătatea relatată la tiroidă, raportată de pacient, care măsoară QoL. Chestionarul a fost elaborat în Danemarca de Watt *și colab.* [253]. ThyPRO a fost validat pentru pacienții cu orice boală tiroidiană benignă [255], având o bună validitate interculturală [256] și este recomandat pentru utilizare în studii clinice, precum și în practica clinică zilnică [257]. ThyPRO-39 este o versiune abreviată, cu 39 de itemi [258]. În anul 2018 a fost validată versiunea română a ThyPRO și ThyPRO-39 [259].

A fost obținută permisiunea scrisă a dreptului de utilizare a chestionarului.

Pacienții au completat chestionarul ThyPRO-39 în prezența unui medic, ca să nu existe date lipsă, nici probleme de citire sau scriere.

Un chestionar completat la vizita inițială (din subplotul HM) a fost pierdut.

ThyPRO-39 constă din 39 de itemi rezumați în 13 scale care includ simptomele fizice, funcționale, mentale (depresivitate, tulburări cognitive), aspectul exterior, starea de bine, precum și nivelul de participare în activitățile cotidiene, viața socială. Persoana oferă răspunsuri pentru perioada de referință de ultimele 4 săptămâni.

Fiecare scală conține întrebări (itemi), care sunt evaluate de pacient pe o scară de 5 puncte: 0 — deloc; 1 — foarte puțin; 2 — puțin; 3 — destul de mult; 4 — foarte mult. Scorul obținut este de la 0 la 100, scorurile mai mari indică scăderea calității vieții și scoruri mai mici indică o

calitate mai bună a vieții. Itemii 3B, 6G și 7H trebuie calculați invers, adică „deloc” punctat cu 4, „foarte puțin” - 3, „puțin” - 2, „destul de mult” - 1 și „Foarte mult” - 0. Scorul este rezumat conform formulei „Scor transformat = (scor sumat brut/cel mai mare scor posibil sumat brut)*100”. De exemplu, scala Oboseală conține: TQ2A TQ2B TQ2C TQ2D TQ3A TQ3B TQ3C; dacă răspunsul pacientului este „deloc” la toate cele 7 întrebări, scorul scalei este 0. Una dintre versiunile ipotetice ale răspunsurilor ar putea fi: două răspunsuri - „foarte puțin”, două răspunsuri - „puțin”, două răspunsuri - „destul de mult” și un răspuns - „foarte mult”, atunci scorul scalei va fi $(1 + 1 + 2 + 2 + 3 + 3 + 4) / 28 * 100 = 16 / 28 * 100 = 57$ [258] [259]. În grupul control, întrebările “S-a întâmplat ca din cauza bolii tiroidiene...” au fost reformulate în “S-a întâmplat ca din cauza sănătății...”.

2.3. Tratamentul hipotiroidiei

Principiul de tratament al hipotiroidiei constă în substituția cu hormoni tiroidieni. Terapia de substituție cu levotiroxină, considerat preparatul de elecție pentru tratamentul hipotiroidiei [260] are mai multe obiective: normalizarea tireotropinei (TSH) și a concentrației de hormoni tiroidieni, dispariția/ameliorarea semnelor și simptomelor hipotiroidiei, evitarea supradozării și tireotoxicozei exogene. Doza inițială de levotiroxină depinde de etiologia hipotiroidiei, gradul de elevare a tirotropinei, de greutatea pacientului, vârstă, starea generală, inclusiv de prezența bolilor cardiace și altor maladii.

Doza zilnică de Levotiroxină utilizată în tratamentul HS în cadrul studiilor a variat între 50 și 100 micrograme, cu o doză medie în majoritatea studiilor de 50-70 mcg/zi [261]. Doza de substituție pentru HM este 1,6 mcg/kg corp/zi [208].

În studiul nostru, doza de hormoni tiroidieni a variat în funcție de greutatea corporală și nivelul de TSH. La pacienții cu HM doza de inițiere a constituit 1,6 mcg/kg corp/zi, la pacienții cu TSH între 10 și 19,9 $\mu\text{UI/mL}$ doza de inițiere a fost 1,2 mcg/kg corp/zi, iar la cei cu TSH între 4,1 și 9,9 $\mu\text{UI/mL}$ doza de inițiere a fost 0,7 mcg/kg corp/zi. Reevaluarea clinică și hormonală se efectua după 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu levotiroxină. Ajustarea dozei se efectua la necesitate, în funcție de valoarea TSH, în felul următor:

- TSH < 0.4 $\mu\text{UI/mL}$ – doza se micșora cu 25 mcg/zi.
- TSH ≥ 0.4 și ≤ 4 $\mu\text{UI/mL}$ – doza nu se modifica.
- TSH > 4, dar < 15 $\mu\text{UI/mL}$ – se adăugau 12,5-25 mcg/zi.
- TSH > 15 $\mu\text{UI/mL}$ – se adăugau 50 mcg/zi Levotiroxină.

După modificarea dozei de levotiroxină, reevaluarea TSH seric se efectua la interval de 8 săptămâni. Levotiroxina se administra dimineața pe nemâncate, cu 40-60 minute până la masă, cu un pahar de apă.

2.4. Metode de prelucrare statistică

Prelucrarea statistică au fost utilizate softurile: MS Excel, PSPP 2.0.1 (GNU PSPP Statistical Analysis Software. Release 2.0.1. Boston, MA: Free Software Foundation), IBM SPSS Statistics (Version 29). Pragul de semnificație aplicat a fost $p < 0,05$.

La raportarea datelor s-au folosit următoarele măsuri:

- Pentru variabile categoriale: frecvențe absolute și proporții.
- Pentru variabile numerice: valoarea medie, devierea standard (DS), intervalul de încredere (ÎI95%), mediana, intervalul intercuartilic (IIQ), percentila 25 și 75, valoarea minimă și maximă.

Diferențele între valorile medii în subloturi pentru variabilele numerice au fost analizate prin aplicarea procedurii parametrice (ANOVA) cu calculul statisticii F. Pentru evidențierea diferențelor statistice între loturi, la necesitate s-a aplicat statistica Student t. În cazul în care varianța valorilor în subloturi era inegală, conform testului Levene, s-a aplicat testul non-parametric Kruskal Wallis. În prezența distribuției normale și a varianțelor omogene au fost aplicate teste parametrice; la încălcarea premiselor – testele non-parametrice corespondente.

Pentru investigarea dinamicii valorilor s-a folosit statistica parametrică Student t și statistica non-parametrică Wilcoxon Signed Rank Test.

Setul de variabile categoriale a fost analizat aplicând testul χ^2 .

Corectarea după Bonferroni a fost utilizată pentru comparații pe subloturi și comparațiile pereche din analiza dinamicii. Pentru familiile numeroase (comparațiile pe subloturi din capitolul 6) a fost utilizată procedura secvențială Holm-Bonferroni, mai puțin conservatoare.

Pentru analiza asocierilor între variabilele numerice s-a aplicat testul corelația după Pearson (r).

Pentru analiza multivariată s-a folosit metoda de regresie liniară multiplă.

Pentru chestionarul QOL ThyPRO-39 a fost aplicat testul Cronbach-alfa (calculat separat pentru fiecare scală), cu scop de verificare a integrității secțiunilor chestionarului (prag de acceptare $\geq 0,70$).

Date lipsă. A fost aplicată analiza de caz complet. Un participant a fost exclus din cauza datelor lipsă; proporția valorilor absente în setul final a fost sub 5%, motiv pentru care nu au fost aplicate metode de imputare.

Pentru vizualizarea datelor numerice s-au folosit diagrame în bare verticale, box-plot, scatter-plot.

Box informativ. Plan de analiză statistică.

Obiectiv / comparație	Variabile	Premise verificate	Test principal	Alternativă și corecție
Comparații între 2 și mai multe loturi/subloturi (de ex. L1 vs L0 ; hipotiroidie subclinică vs. manifestă vs. control ; QoL)	TSH, fT4, fT3, hs-PCR, fibrinogen, VSH, CT, LDL-c, HDL-c, non-HDL-c, ratio CT/HDLc ; creatinină, RFG, Na ⁺ , CK, scoruri ThyPRO-39	Levene	ANOVA unifactorială (statistica F), t-Student pentru comparații în perechi	Kruskal–Wallis, Mann–Whitney U pentru comparații în perechi; corecție Holm–Bonferroni pe familia de teste (QoL)
Dinamica intra-lot L1: vizita inițială → 8 săptăm. → 16 săptăm.	Profil hormonal, biochimic, markeri inflamatori; ThyPRO-39 (inițial vs. 16 săptăm.)	Shapiro-Wilk	ANOVA cu măsurători repetate; t-Student pentru eșantioane dependente	Wilcoxon Signed Rank; Bonferroni pentru cele 3 comparații pereche (prag 0,017)
Asocieri între loturi — variabile categoriale	Prezența simptomelor		χ^2 Pearson	Testul exact Fisher; Bonferroni
Asocieri între variabile numerice	TSH vs. hs-PCR, lipide, scoruri ThyPRO-39 etc.	Liniaritate; normalitate bivariată	Corelația Pearson (r)	Corelația Spearman (ρ) la abaterea de la normalitate
Identificarea predictorilor independenți	Variabile dependente: hs-PCR, LDL-c, scoruri de calitate a vieții	Liniaritate; homoscedasticitate; normalitatea reziduurilor	Regresie liniară multiplă	Maximum 6 predictorii (≥ 10 observații per predictor); raportare R^2 ajustat, β .

2.5. Limitări metodologice

Studiul nostru prezintă o serie de limitări metodologice ce trebuie avute în vedere în interpretarea rezultatelor.

Designul este observațional, fără randomizare și fără orbire; asocierile identificate nu permit inferențe cauzale directe.

Volumul relativ redus al eșantionului se explică prin incidența și prevalența joasă a hipotiroidiei autoimune atât în Europa, cât și în Republica Moldova.

Lotul de control a fost evaluat exclusiv transversal, la vizita inițială, dar repetarea prelevărilor venoase la persoane practic sănătoase, fără impact în stabilirea diagnosticului și în tratament, nu este argumentată.

Durata de urmărire de 16 săptămâni permite evaluarea răspunsului precoce la terapia de substituție, dar poate fi insuficientă pentru normalizarea tuturor indicilor studiați.

ThyPRO-39 este un instrument de auto-raportare, susceptibil la subiectivitate și la efectul de dezirabilitate socială. Reformularea itemilor pentru lotul de control (“din cauza sănătății”) a fost necesară pentru aplicabilitate, dar introduce o diferență minoră de formulare între loturi. În aprecierea calității vieții pe fundal de tratament, nu poate fi exclus efectul placebo, dar nu este

etic să nu tratezi persoanele cu hipotiroidie manifestă. Referitor la evaluarea calității vieții persoanelor cu hipotiroidie subclinică, la care poate fi aleasă tactica expectativă în tratament, se impun studii suplimentare.

În ansamblu, aceste limitări metodologice nu invalidează rezultatele obținute, dar impun prudență în extrapolarea concluziilor și susțin necesitatea unor studii prospective, multicentrice.

Astfel, concluzionăm că design-ul cercetării a fost bazat pe scopul și obiectivele stabilite; studiul a fost observațional prospectiv, longitudinal, controlat, cu evaluări repetate, cu monitorizarea pacienților pentru o perioadă de 16 săptămâni de la includerea în studiu. Pacienții selectați au fost investigați clinic și paraclinic la diverse etape ale studiului (vizita inițială, la 8 și 16 săptămâni după prima vizită), cu studierea dereglărilor hormonale, metabolice, inflamatorii, calitatea vieții.

Diagnosticul hipotiroidiei autoimune a fost stabilit în baza dereglărilor hormonale și concentrației crescute de anticorpi anti-tiroidieni; procesul inflamator – în baza nivelului hs-PCR, fibrinogen, VSH; calitatea vieții – prin chestionarul ThyPRO-39.

Materialul acumulat a fost interpretat cu ajutorul metodelor moderne de analiză statistică, ceea ce a permis formularea concluziilor și recomandărilor practice.

3. EVALUAREA DEREGLĂRIILOR CLINICE, HORMONALE, METABOLICE ÎN LOTUL DE STUDIU

3.1. Caracteristica generală a lotului de cercetare

În studiu au fost incluși 130 persoane, dintre care 65 – cu diagnosticul de hipotiroidie autoimună, au constituit lotul de cercetare (L1), iar lotul de control (L0) a inclus 65 de persoane sănătoase. Loturile au fost comparabile după vârstă și sex. L1 a inclus 55 femei (86 %) și 10 bărbați (14 %), iar L0 a fost constituit din 53 femei (83%) și 12 bărbați (17%). Vârsta medie în L1 a fost $41,3 \pm 13,4$ ani, iar L0 – $41,7 \pm 6,6$ ani (tab.2).

Tabel 2. Distribuția vârstei pentru loturile de studiu

	L1 n=65	L0 n=65
Media	41,3	41,7
Devierea standard	13,4	6,6
Mediana	40,0	40,0
IIQ	26,0	6,5
Percentila 25	29,0	37,5
Percentila 75	55,0	44,0
Minimum	20,0	31,0
Maximum	65,0	60,0

Este importantă omogenizarea loturilor după IMC, deoarece obezitatea *per se* se caracterizează prin inflamație subclinică și creșterea nivelului hs-PCR [262], de aceea participanții la studiu au fost selectați uniform după greutate, pentru a nu depăși IMC de 35 kg/m² și a minimaliza efectul obezității asupra hs-PCR (tab.3).

Tabel 3. Distribuția IMC pentru loturile de studiu

	L1 n=65	L0 n=65
Media	25,9	24,5
Devierea standard	3,9	4,1
Mediana	26,3	24,1
IIQ	5,1	5,2
Percentila 25	23,3	21,4
Percentila 75	28,4	26,6
Minimum	18,0	18,0
Maximum	34,9	35,5

Așadar, în studiul nostru predomină femeile, ceea ce corespunde și datelor din literatură, care arată o prevalență mai mare a patologiilor glandei tiroide, inclusiv hipotiroidiei, în rândul femeilor, predominanța feminină fiind atribuită diferențelor de sex în funcția imună, similar multor boli autoimune [263].

În același timp, este important de menționat că în studiul nostru au fost selectate persoanele a căror vârstă nu depășea 65 de ani, pentru a scădea riscul existenței unor patologii cronice asociate, care ar favoriza prezența procesului inflamator cronic [264].

Studierea pattern-ului hormonal a loturilor de cercetare a evidențiat nivelul TSH de $50,59 \pm 63,82$ μ UI/mL (tab. 4), T4 liber – $0,66 \pm 0,34$ ng/dL, T3 liber – $2,47 \pm 1,11$ pg/mL, antiTPO – $635,05 \pm 447,89$ UI/mL, antiTG – $246,84 \pm 608,17$ UI/mL în L1. Aceste date sunt caracteristice hipotiroidiei de geneză autoimună și corespund datelor din literatură [265]. În L0 nivelul TSH era de $1,80 \pm 0,66$ μ UI/mL, antiTPO – $19,28 \pm 32,15$ UI/mL. Diferențele între loturi după TSH ($F=37,4$, $p < 0,001$) și antiTPO ($F=120,4$, $p < 0,001$) au fost statistic semnificative.

Tabel 4. Distribuția TSH pentru loturile de studiu

	L1 n=65	L0 n=65
Media	50,59	1,80
Devierea standard	63,82	0,66
Mediana	20,80	1,71
IIQ	67,35	0,95
Percentila 25	7,82	1,30
Percentila 75	75,17	2,25
Minimum	4,04	0,79
Maximum	375	3,34

3.2. Profilul manifestărilor clinice

Unul din obiectivele studierii parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hipotiroidie primară constă în determinarea conotației informative a simptomelor clinice și paraclinice prin prisma aprecierii stării organelor, sistemelor și proceselor afectate de insuficiența hormonilor tiroidieni. Deși tabloul clinic al hipotiroidiei este descris destul de detaliat, prezentând o afectare poliorganică [96], cu circa 30 semne și simptome, tratamentul clasic al acestei maladii constă numai în substituția hormonală cu Levotiroxină.

Rezultatele studierii hipotiroidiei pe parcursul mai multor ani și datele literaturii din domeniu ne-au permis să sintetizăm cele mai des întâlnite simptome, semne clinice și paraclinice ale hipotiroidiei, care au servit ca bază în studiul nostru clinic. Aceste manifestări clinice și paraclinice sunt următoarele: sindromul metabolic-hipotermic (adaos ponderal, frilozitate, miopatie, dislipidemie etc.); dermopatia hipotiroidiană și sindrom ectodermal (edeme periorbitale și facial, carotenodermie, păr uscat, subțire și fragil, căderea părului etc.); dereglările organelor senzoriale (diminuarea auzului, dereglări olfactive); afectarea sistemului nervos central și periferic (dereglări psiho-emoționale, dereglări cognitive, polineuropatie periferică, diminuarea reflexelor tendinoase etc.); afectarea sistemului cardiovascular (bradicardie, semne

patologice ale ECG, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială diastolică etc.); afectarea organelor digestive (constipație, ficat steatozic metabolic asociat, diskinezia căilor biliare, atrofia mucoasei gastrice, diminuarea apetitului etc.); sindromul anemic (anemie normocromă, hipocromă, anemie B12 deficitară, dereglarea proceselor de coagulare a sângelui etc.); hipogonadism hiperprolactinemic (oligomenoree, amenoree, galactoree etc.); sindromul hipoxemic-obstructiv (sforăit, hipoventilare, apnee nocturnă etc.).

Simptomele menționate au fost studiate la pacienții cu hipotiroidie primară fără comorbidități, ceea ce determină prezența unui tablou clinic mai specific, comparativ cu pacienții care suferă de hipotiroidie și diferite boli concomitente.

Aceste date ne-au permis să stabilim frecvența manifestărilor simptomelor la pacienții cu hipotiroidie primară fără comorbidități (fig. 8).

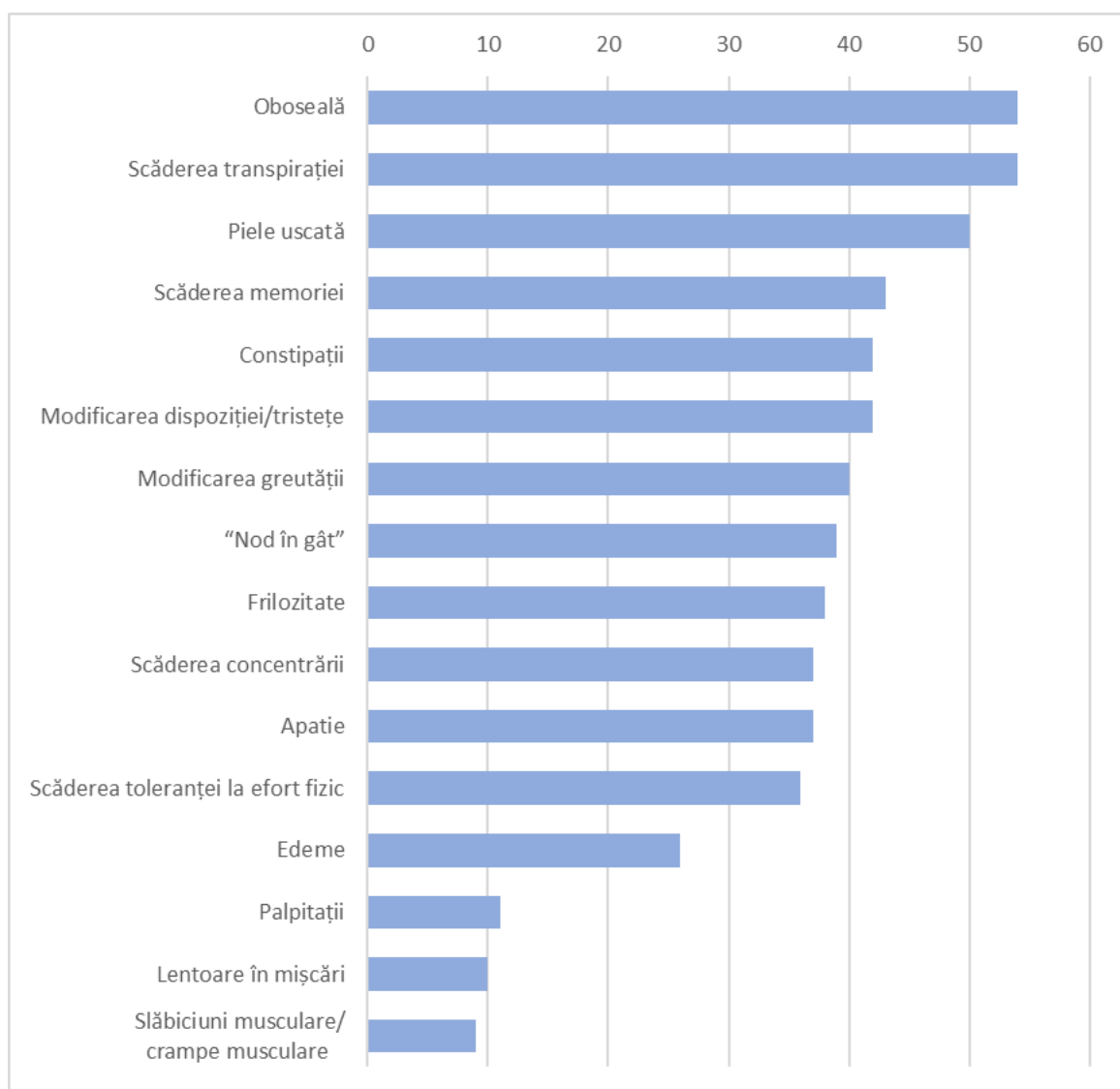


Figura 8. Frecvența principalelor semne și simptome la pacienții cu hipotiroidie autoimună

Cu scop de a aprecia manifestările clinice cu specificitate înaltă, care ar reflecta mai exact pattern-ul clinic al hipotiroidiei, a fost analizată frecvența simptomelor la pacienții din lotul de cercetare. La majoritatea pacienților (mai mult de 50 %) au fost prezente simptomele de fatigabilitate, piele uscată, diminuarea transpirației, scăderea memoriei, constipații, modificarea dispoziției/tristețe, creșterea greutateii, senzația de disconfort în regiunea anterioară a gâtului, scăderea concentrării, apatie și scăderea toleranței la efort fizic (fig. 8). Am constatat că unele simptome cu valoare diagnostică/prezumptivă importantă se manifestă destul de rar (edeme periorbitale, lentoare în mișcări, slăbiciune musculară/crampe musculare). Pe de altă parte o serie de semne patologice au o frecvență mai înaltă (oboseală, modificarea masei corporale, tegumente uscate, frilozitate). Practica clinică demonstrează că orientarea după simptome clinice separat nu are valoare diagnostică importantă, iată de ce acestea sunt considerate nonspecifice și, deseori, se manifestă și la persoanele cu eutiroidie [49]. Acest fapt este ilustrat și de studiul comparativ al diagnosticului clinic cu cel hormonal, realizat de Zulewski H. et al. [266], care a evidențiat că tabloul clinic corela cu rezultatele hormonilor tiroidieni: pentru fT4, $r=-0,52$, $p<0.0004$ și pentru T3, $r=-0,56$, $p<0.0001$, CK, $r=0,55$, $p<0.0003$, CT, $r=0,60$, $p<0.0001$. Nu au fost găsite corelații cu TSH.

Analiza simptomelor hipotiroidiei prezentate în figura 3.2.1, care arată dereglările mai multor organe și sisteme, sugerează că cel mai frecvent afectate (care și constituie pattern-ul clinic al hipotiroidiei) în studiul nostru sunt:

- Încetinirea proceselor metabolice (oboseală, disfuncție cognitivă, adaos ponderal, scăderea transpirației, frilozitate, piele uscată);
- Sistemul gastro-intestinal (constipații);
- Sistemul neuro-psihic (modificarea dispoziției/tristețe, apatie, anxietate, oboseală);
- Sistemul muscular (slăbiciune musculară, crampe musculare, încetinire motorie, scăderea toleranței la efort fizic);
- Acumularea mucopolizaharidelor (edeme);
- Sistemul cardiovascular (palpitații).

3.3. Dereglările metabolismului lipidic și factorii de risc cardiovascular la persoanele cu hipotiroidie autoimună

HT sunt vitali pentru reglarea diferitor metabolisme, dezechilibrul HT poate avea consecințe clinice semnificative, afectând multiple sisteme ale organismului. HT au efect major asupra creșterii și dezvoltării organismului, metabolismului energetic, proteic, lipidic, glucidic, hidro-salin. HT influențează metabolismului lipidic, în special colesterolul și metabolismul acizilor grași.

În studiul nostru, în grupul pacienților cu hipotiroidie și în grupul control, valoarea medie a CT a constituit $6,07 \pm 2,10$ mmol/l și respectiv $5,54 \pm 1,01$ mmol/l ($F=3,20$, $p=0,076$), LDL-c – $3,96 \pm 1,67$ mmol/l și respectiv $3,39 \pm 0,76$ mmol/l ($F=6,12$, $p=0,015$), HDL-c – $1,53 \pm 0,46$ mmol/l și respectiv $1,66 \pm 0,31$ mmol/l ($F=3,60$, $p=0,061$). Totodată, mediana HDL-c a fost 1,49 mmol/l și respectiv 1,69 mmol/l în L1 și L0 ($KW=6,57$, $gl=1$, $p=0,010$).

Analiza corelațională a CT a arătat corelații pozitive și negative cu unii indici studiați, prezentați în tabelul 5.

Tabel 5. Corelația CT cu diferiți parametri

	r	p
TSH	0,35**	0,004
fT4	-0,51**	<0,001
fT3	-0,58**	<0,001
Creatinina	0,32**	0,005
CK	0,25*	0,042
HDL	0,42**	<0,001
LDL	0,94**	<0,001
Non HDL	0,97**	<0,001
Fibrinogen	-0,27*	0,029
VSH	0,39**	0,001

Notă: Datele sunt reprezentate ca și coeficient de corelație (r), care nu include “1” și variază de la -1 la +1. **Corelațiile sunt semnificative la nivelul 0,01 * Corelațiile sunt semnificative la nivelul 0,05.

Analiza corelațională a arătat că LDL-c prezintă o corelație pozitivă cu vârsta ($r=0,25$, $p<0,01$), IMC ($r=0,36$, $p<0,001$), TSH ($r=0,41$, $p<0,001$), nonHDL-c ($r=0,96$, $p<0,001$), CT ($r=0,94$, $p<0,001$), creatinina ($r=0,41$, $p<0,001$), CK ($r=0,27$, $p<0,05$), VSH ($r=0,46$, $p<0,001$), și o corelație negativă semnificativă cu fT4 ($r=-0,53$, $p<0,001$), fT3 ($r=-0,56$, $p<0,001$).

Analiza asocierilor a arătat că HDL-c prezintă o corelație pozitivă cu CT ($r=0,43$, $p<0,001$), nonHDL-c ($r=0,20$, $p<0,05$) și o corelație negativă cu IMC ($r=-0,30$, $p=0,001$), hs-PCR ($r=-0,22$, $p<0,05$), creatinina ($r=-0,23$, $p<0,01$), fT3 ($r=-0,28$, $p<0,05$).

Analiza rezultatelor obținute la persoanele cu hipotiroidie a evidențiat particularități ale indicatorilor evaluați, astfel, pentru o studiere mai profundă a acestora, s-a decis de evaluat separat HM și HS.

Așadar, s-au determinat diferențe statistic semnificative în valorile medii a nivelului CT, LDL-c, dar nu HDL-c între HM și grupul control, cât și între HM și HS, iar în HS nu au fost diferențe statistic semnificative la nivelul indicilor profilului lipidic, comparativ cu L0. Totodată, valorile mediei CT nu prezintă diferență statistică între HM și control (tab. 6).

Tabel 6. Valorile indicilor metabolismului lipidic în loturile de studiu

Indicii lipidogramei	Indicii statistici	HM N35	HS N30	Control N65	p
Colesterol total	Media	6,87	5,13	5,54	< 0,001* < 0,001**
	Devieria standard	2,45	1,02	1,01	
	Mediana	6,30	5,17	5,63	0,059*, 0,004**
	IIQ	3,12	1,14	1,29	
	Percentila 25	5,12	4,66	4,92	
	Percentila 75	8,24	5,80	6,21	
	Minimum	3,10	2,45	3,46	
	Maximum	12,02	6,82	8,14	
LDL colesterol	Media	4,56	3,26	3,39	< 0,001* < 0,001**
	Devieria standard	1,96	,83	,76	
	Mediana	4,31	3,13	3,47	
	IIQ	3,18	0,95		
	Percentila 25	3,02	2,82	2,95	
	Percentila 75	6,20	3,77	3,77	
	Minimum	1,67	1,35	1,75	
	Maximum	8,76	4,94	5,33	
HDL colesterol	Media	1,56	1,50	1,66	0,143
	Devieria standard	,57	,30	,31	
	Mediana	1,41	1,52	1,69	
	IIQ	0,69	0,43	0,47	
	Percentila 25	1,19	1,26	1,42	
	Percentila 75	1,88	1,69	1,89	
	Minimum	0,61	0,90	1,03	
	Maximum	3,14	2,08	2,21	

Notă: p<0,001* - comparativ între HM și grup control, p<0,001** - comparativ între HM și HS.

Totodată, valorile medianelor pentru HDL-c în HS și lotul de control au fost 1,52 mmol/l și respectiv 1,69 mmol/l, iar în HM și lotul de control: 1,41 mmol/l și respectiv 1,69 mmol/l (KW=6,65, gl=2, p=0,036) (fig. 9).



Figura 9. Distribuția valorilor HDL-c la pacienții cu HM, HS și L0

Este bine cunoscut că dereglarea metabolismului lipidic caracteristică hipotiroidiei este proaterogenă și prezintă un risc cardiovascular important. Hipotiroidia prezintă un risc crescut nu doar pentru morbiditatea, dar și mortalitatea cardiovasculară. În același timp, riscul CV este apreciat preponderent la persoanele peste 40 sau chiar 50 de ani [267]. Se cunoaște că prezența factorilor de risc CV la vârstă tânără este una din cauzele de morbiditate CV crescută la vârstă adultă [268], iar maladiile autoimune, inclusiv tiroidita autoimună afectează mai mult persoanele tinere și adulții de vârstă mijlocie [269,270]. Persoanele incluse în studiul nostru au vârstă medie 40 de ani, din aceste motive am hotărât să evaluăm riscul CV la pacienții din cercetare.

CT, LDL-c, HDL-c, TG sunt cel mai frecvent utilizați indicatori predictivi ai riscului CV. Totuși, studiile populaționale au arătat că atât nonHDL-c, cât și ratio CT/HDL-c sunt predictori mai buni ai aterosclerozei subclinice, ușor de măsurat și care nu necesită colectare *a jeun* [271]. În ultimul timp, tot mai mult se utilizează nonHDL ca indice care determină riscul CV, fiind parametru de referință în formulele de apreciere a riscului vascular – SCORE2 (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) și SCOREOP (*Systematic Coronary Risk Evaluation old people*) [267,272].

Valoarea medie a nonHDL-c în L1 a constituit $4,54 \pm 1,92$ mmol/l, iar în L0 – $3,88 \pm 0,94$ mmol/l ($F=6,00$, $p=0,016$), iar percentila 25 are valoarea de 3,37 mmol/l.

Studierea parametrului nonHDL-c în subgrupul HM a arătat o valoare medie de $5,31 \pm 2,19$ mmol/l, în HS $3,63 \pm 0,96$ mmol/l ($p<0,001$), diferență statistic semnificativă a fost și între subgrupul HM și control ($p<0,001$), dar nu între subgrupul HS și control.

Analiza corelațională a arătat că nonHDL-c prezintă o corelație pozitivă cu vîrsta ($r=0,29$, $p=0,001$), IMC ($r=0,37$, $p<0,001$), TSH ($r=0,39$, $p<0,001$), creatinina ($r=0,41$, $p<0,001$), VSH ($r=0,42$, $p=0,001$), HDL-c ($r=0,20$, $p<0,05$), CK ($r=0,28$, $p<0,05$), antiTPO ($r=0,21$, $p<0,05$) și o

corelație negativă cu fT4 ($r = -0,55$, $p < 0,001$), fT3 ($r = -0,56$, $p < 0,001$), fibrinogen ($r = -0,27$, $p < 0,05$) (fig. 10).

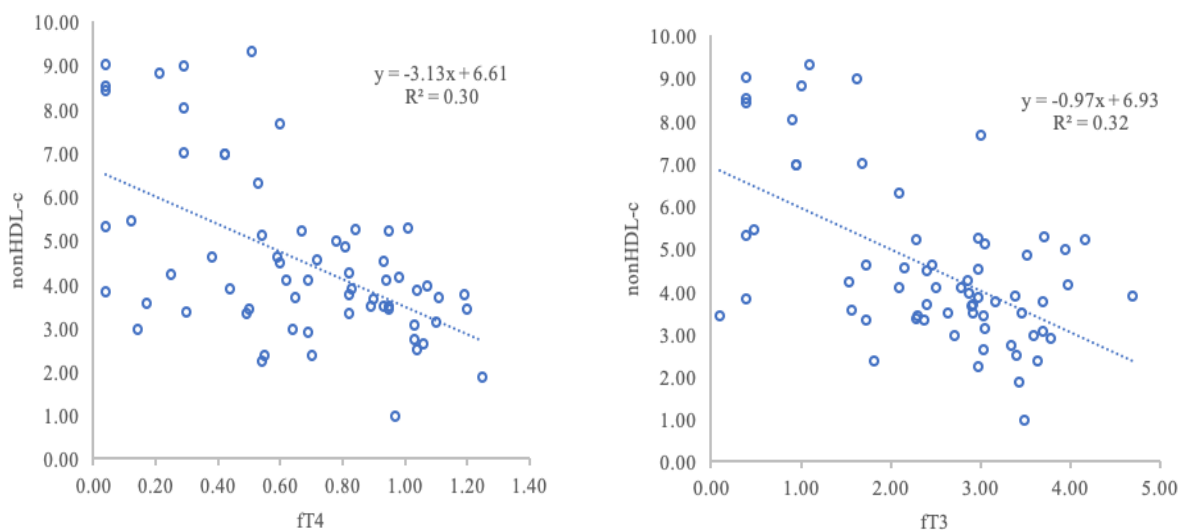


Figura 10. **Reprezentarea raportului invers între fT4 și fT3 și nonHDL-c**

Din punct de vedere clinic, această relație sugerează că monitorizarea și gestionarea nivelului de fT4 și fT3 este importantă pentru profilul lipidic și riscul cardiovascular al pacienților. Având în vedere că aproximativ 30 % din variația nonHDL-c este explicată de formele libere ale hormonilor tiroidieni (conform R^2), este probabil ca alți factori (genetici, dietetici sau legați de alte comorbidități) contribuie la nivelul de nonHDL-c.

Raportul CT/HDL-c, alături de nonHDL-c este un alt indice predictor al maladiilor CV, considerat superior nivelelor CT, LDL-c, HDL-c, TG. În studiul nostru, valoarea medie a raportului CT/HDL-c a fost $4,16 \pm 1,59$ în L1; 45% din acest lot au avut ratio CT/HDL-c > 4 . În L0 valoarea medie a acestui ratio a constituit $3,42 \pm 0,75$; 20% din acest lot au avut ratio CT/HDL-c > 4 . Valoarea optimă a acestui indice este considerată mai mică de 3 ($F=11,21$, $p=0,001$). Studiarea parametrului ratio CT/HDL-c în subgrupul HM a arătat o valoare medie de $4,70 \pm 1,89$, în HS $3,52 \pm 0,79$, cu diferență statistic semnificativă între ele ($p < 0,001$), iar în L0 valoarea medie de $3,42 \pm 0,75$, statistic semnificativ diferit de HM ($p < 0,001$), dar nu între L0 și HS ($F=14,45$, $p < 0,001$).

3.4. Funcția renală și metabolismul hidro-salin la persoanele cu hipotiroidie autoimună

Hipotiroidia este asociată cu o scădere a ratei de filtrare glomerulară (RFG) și a fluxului plasmatic renal, ceea ce duce la creșterea creatininei serice. Scăderea fluxului sanguin plasmatic renal este cauzată de hipodinamia generalizată a sistemului circulator și absența efectelor inotrop

și cronotrop a hormonilor tiroidieni în hipotiroidie [273]. Creșterea creatininei serice în hipotiroidie poate reprezenta fie o simplă alterare funcțională a fluxului sanguin renal, fie o disfuncție renală organică.

În studiul nostru, valoarea medie a creatininei serice în grupul persoanelor cu hipotiroidie a constituit $69,66 \pm 18,41$ mcmol/L, iar în lotul de control – $62,23 \pm 11,81$ mcmol/L ($F=7,41$, $p=0,007$). Diferență statistic semnificativă a fost determinată și la nivelul valorilor mediane ale creatininei serice în grupul persoanelor cu hipotiroidie, comparativ cu cele din lotul de control; mediana a constituit 68,30 mcmol/L și respectiv 58,65 mcmol/L ($KW=5,23$, $df=1$, $p=0,022$) (fig.11).



Figura 11. Distribuția valorilor creatininei serice la persoanele din L1 și L0

Analiza asocierilor a arătat că, creatinina serică prezintă o corelație pozitivă cu VSH ($r=0,403$, $p=0,001$), TSH ($r=0,432$, $p<0,001$), IMC ($r=0,349$, $p<0,001$), CK ($r=0,541$, $p<0,001$), CT ($r=0,344$, $p=0,005$), LDL-c ($r=0,396$, $p=0,001$), non-HDL-c ($r=0,407$, $p=0,001$), ratio CT/HDL-c ($r=0,501$, $p<0,001$) și o corelație negativă cu fT4 ($r= -0,512$, $p<0,001$), fT3 ($r= -0,502$, $p<0,001$), PLR ($r= -0,420$, $p<0,005$), NLR ($r= -0,323$, $p<0,05$), RFG ($r= -0,852$, $p<0,001$).

Modificări statistic veridice au fost stabilite și la calcularea RFG după formula formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI Creatine Equation* (2021). Astfel, valorile medii ale RFG calculate la persoanele cu hipotiroidie și control au fost 100,57 și, respectiv, 109,27 ml/min/1,73 m² ($F=9,126$, $p=0,003$). Diferențe statistic semnificative au fost determinate și la nivelul valorilor mediane ale RFG în grupul persoanelor cu hipotiroidie, comparativ cu cele din lotul de control; mediana a constituit 101,00 și respectiv 113,50 ml/min/1,73 m² ($KW=5,62$, $df=1$, $p=0,018$) (fig.12).

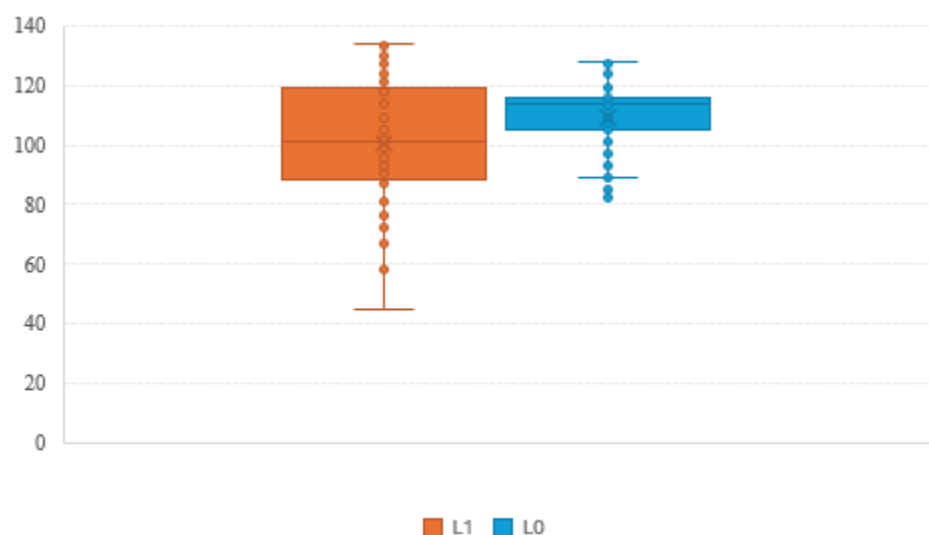


Figura 12. Distribuția valorilor RFG la persoanele din L1 și L0

Analiza asocierilor a arătat că RFG prezintă o corelație pozitivă cu fT4 ($r = 0,486$, $p < 0,001$), fT3 ($r = 0,392$, $p = 0,001$), PLR ($r = 0,364$, $p < 0,05$), NLR ($r = 0,349$, $p < 0,05$) și o corelație negativă cu vârsta ($r = -0,62$, $p < 0,001$), IMC ($r = -0,440$, $p < 0,001$), VSH ($r = -0,422$, $p < 0,001$), non-HDL-c ($r = -0,455$, $p < 0,001$) (fig.13), ratioCT/HDL-c ($r = -0,423$, $p < 0,001$), TSH ($r = -0,354$, $p < 0,05$), CT ($r = -0,415$, $p = 0,001$), LDL-c ($r = -0,415$, $p = 0,001$), CK ($r = -0,378$, $p = 0,002$).

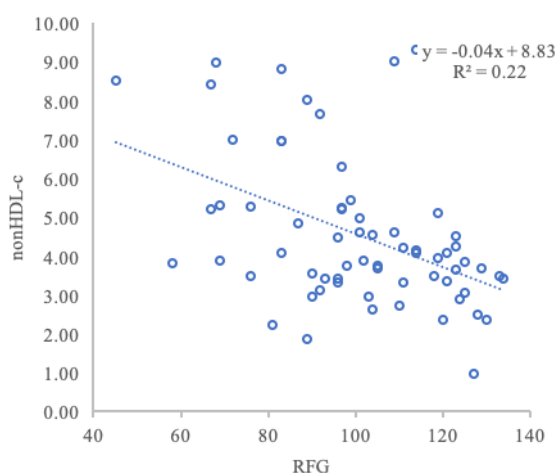


Figura 13. Reprezentarea raportului liniar invers între RFG și nonHDL-c

Valoarea R^2 (0.22) sugerează că, deși RFG are impact asupra nivelului de nonHDL-c, există și alți factori importanți care contribuie la variațiile acestuia, ceea ce subliniază necesitatea evaluării complete a persoanei cu hipotiroidie.

HT sunt foarte importanți în menținerea metabolismului hidro-salin prin reglarea funcției renale, creșterea debitului cardiac și fluxului sanguin renal; cresc reabsorbția sodiului prin stimularea pompei $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-aza}$ renală [103]. HT cresc eliberarea și sensibilitatea hormonului antidiuretic; au efect asupra reabsorbției și excreției sodiului și potasiului la nivelul

tubului contort distal și tubului colector [274]. De asemenea, HT sunt regulatori centrali ai hemodinamicii și termoreglării, acționând prin aceste mecanisme asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, hemodinamicii renale, filtrației glomerulare și nivelului electroliților renali [275]. Hipotiroidia poate fi o cauză rară, dar posibilă a hiponatremiei [103,276]. Datele noastre arată că valoarea medie a sodiului seric la persoanele cu hipotiroidie era $139,56 \pm 2,08$ mmol/L, cu valoarea minimă înregistrată de 135,0 mmol/L și maximă de 144,8 mmol/L. Compararea hipotiroidiei manifeste cu cea subclinică nu a evidențiat diferențe semnificative în nivelul Na^+ seric: $139,55 \pm 2,25$ mmol/L (95%CI: 138,77-140,34) și respectiv $139,56 \pm 1,90$ mmol/L (95%CI: 138,85-140,27).

Prin urmare, loturile de studiu au fost comparabile privind vârsta, sexul, IMC, cu predominanța femeilor, ceea ce corespunde prevalenței mai mari a patologiilor tiroidiene în rândul femeilor. Tabloul clinic al hipotiroidiei primare se exteriorizează printr-un complex de simptome nespecifice, ce reflectă afectarea sistemelor vitale (sistemul nervos central și periferic, gastrointestinal, muscular, sfera psihică, sistemul cardiovascular, metabolismul lipidic, proteic etc.), implicate în patogenia maladiei, conotația informativă a căroră în procesul de diagnosticare este relativă.

Studiul evidențiază dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidie: creșterea nivelului LDL-c, nonHDL-c, ratio CT/HDL-c și scăderea HDL-c, indicând un profil proaterogen și factor de risc cardiovascular crescut, mai exprimate în HM. Persoanele cu hipotiroidie au prezentat niveluri semnificativ mai mari de creatinină serică și scăderea RFG comparativ cu lotul de control. Nu au fost observate diferențe semnificative în nivelurile de sodiu seric între HM și HS, sugerând că hipotiroidia nu a influențat semnificativ nivelul de sodiu în acest studiu.

4. EVALUAREA MARKERILOR INFLAMAȚIEI *LOW-GRADE* ÎN LOTUL DE STUDIU

4.1. Studiarea markerilor inflamației *low-grade*

Hipotiroidia are un impact deleter asupra sistemului CV și poate crește riscul aterosclerozei și a bolii ischemice a cordului [23]. Este bine cunoscut că ateroscleroza se dezvoltă pe parcursul mai multor ani și inflamația este implicată la toate stadiile de evoluție a bolii [277] [278]. Hs-PCR este un marker biologic fiabil pentru procesul inflamator, fiind recunoscut ca un indicator al riscului cardiovascular. Nivelul crescut al hs-PCR este asociat cu ateroscleroza vaselor coronariene, cerebrale și mortalitate CV [279,280].

În studiul nostru nivelul hs-PCR a constituit $2,20 \pm 1,64$ mg/L la persoanele cu hipotiroidie, iar în grupul control – $1,05 \pm 0,52$ mg/L ($F=28,33$, $p<0,001$) (tab. 7).

Tabel 7. Nivelul hs-PCR în loturile investigate

	L1 n=65	L0 n=65
Media	2,20	1,05
Devierea standard	1,64	0,52
Mediana	1,73	0,93
IIQ	2,19	0,66
Percentila 25	0,96	0,70
Percentila 75	3,15	1,36
Minimum	0,30	0,17
Maximum	6,90	2,44

Mediana hs-PCR a fost semnificativ mai mare la persoanele din L1 comparativ cu cele din L0 și a constituit 1,73 mg/L și respectiv 0,93 mg/L ($KW= 16,78$, $df=1$, $p<0,001$) (fig. 14).

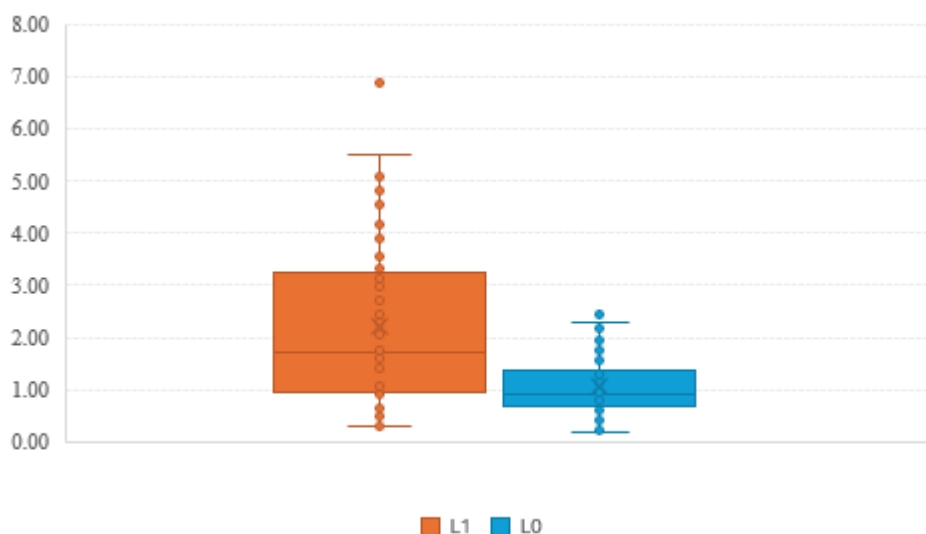


Figura 14. Valorile hs-PCR la persoanele din L1 și L0

În practica clinică deseori apare întrebarea privind necesitatea tratamentului HS. Avînd în vedere că inflamația *low grade* și HS sunt factori de risc pentru dezvoltarea patologiei CV, noi ne-am propus să comparăm nivelul inflamației *low grade* în rândul persoanelor cu HM, HS și grupul control. Evaluarea nivelului hs-PCR în diferite sugrupuri de hipotiroidie au relevat următoarele rezultate: valoarea medie a hs-PCR a fost de $2,37 \pm 1,8$ mg/L în HM, valoare semnificativ mai mare comparativ cu L0 ($p < 0,001$), iar în HS, valoarea medie a hs-PCR a fost de $2,0 \pm 1,42$ mg/L, de asemenea, semnificativ mai mare comparativ cu L0 ($p = 0,002$) (tab. 8).

Tabel 8. Nivelul hs-PCR în subloturile investigate

	HM n=35	HS n=30
Media	2,37	2,00
Devieria standard	1,80	1,42
Mediana	2,46	1,56
IIQ	2,81	1,76
Percentila 25	0,74	0,98
Percentila 75	3,55	2,78
Minimum	0,30	0,34
Maximum	6,90	5,50

Mediana hs-PCR la persoanele cu HM a constituit 2,46 mg/L și la persoanele cu HS respectiv 1,56 mg/L (KW=16,83, df=2, $p < 0,001$) (fig. 15).

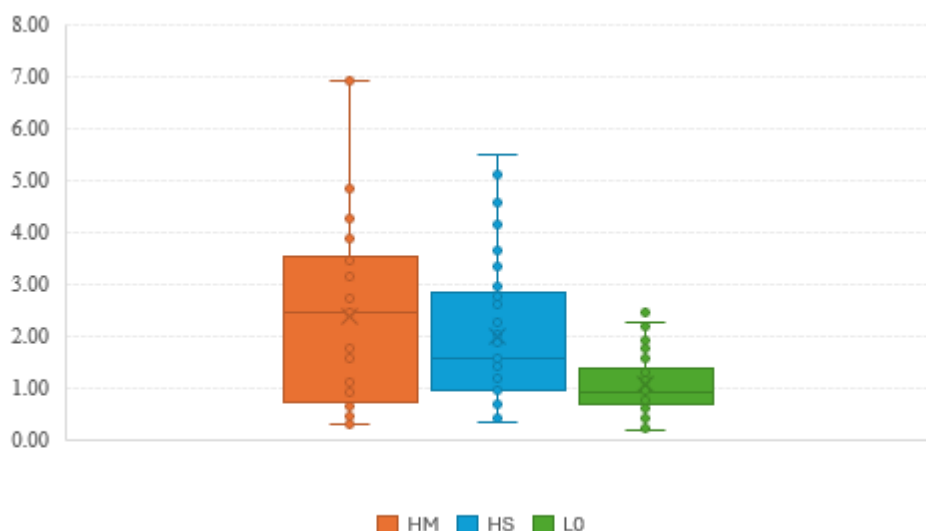


Figura 15. Distribuția valorilor hs-PCR la persoanele cu HM, HS și L0

Hs-PCR oferă informație de prognostic al riscului CV, comparabil cu cel al valorilor colesterolului și tensiunii arteriale. Valorile hs-PCR < 1 , 1-3 și > 3 mg/l indică un risc CV scăzut, moderat și înalt [281]. În L1, doar în 30,8% din cazuri, valoarea hs-PCR a fost < 1 mg/l, la 43,1%, valoarea hs-PCR a fost 1-3 mg/l, ceea ce corespunde unui risc cardiovascular moderat,

iar în 26,2% > 3 mg/l (risc CV înalt). În L0, nici o persoană nu a avut valoarea hs-PCR > 3 mg/l, 43,8 % au avut o valoare a hs-PCR inclusă în intervalul 1-3 mg/l, iar 56,3 % au avut valori ale hs-PCR < 1 mg/l. Compararea pe subgrupuri a arătat că repartizarea persoanelor cu HM a fost de 31,4%, 37,1%, 31,4% pentru cele 3 valori ale hs-PCR: < 1, 1-3 și > 3 mg/l, iar în HS repartizarea a fost respectiv 30,0%, 50,0% și 20,0% pentru aceleași valori ale hs-PCR, ceea ce arată că în HM mai multe persoane au valori ale hs-PCR care corespund unui risc CV înalt. Valori ale hs-PCR > 3 mg/l, care corespund unui risc CV înalt, au fost determinate doar la persoanele cu hipotiroidie – în 26,2% cazuri, în HM - 31,4 % și în HS – 20,0 % (tab. 9).

Tabel 9. Distribuția nivelurilor hs-PCR conform gradului de inflamație

	HM				HS				Control		
	hs-PCR				hs-PCR				hs-PCR		
	<=1	1-3	>3	Total	<=1	1-3	>3	Total	<=1	1-3	Total
N	11	13	11	35	9	15	6	30	37	28	65
Media	0,57	2,06	4,53	2,37	0,74	1,80	4,38	2,00	0,69	1,53	1,05
DS	0,25	0,65	1,29	1,80	0,25	0,62	0,84	1,42	0,21	0,40	0,52
M	0,47	2,46	4,00	2,46	0,72	1,58	4,36	1,56	0,73	1,48	0,93
IIQ	0,43	0,96	1,43	2,81	0,39	1,05	1,45	1,8	0,35	0,53	0,66
P 25	0,31	1,57	3,55	0,74	0,57	1,23	3,65	0,98	0,53	1,21	0,70
P 75	0,74	2,53	4,98	3,55	0,96	2,28	5,10	2,78	0,88	1,74	1,36
Min	0,30	1,10	3,15	0,30	0,34	1,01	3,33	0,34	0,17	1,03	0,17
Max	0,97	2,75	6,90	6,90	0,99	2,96	5,50	5,50	0,98	2,44	2,44

Notă: N – număr total, Media – valoarea medie, DS – deviații standard, M – mediana, P 25 – percentile 25, P 75 – percentila 75, IIQ – interval inter quartilă, Min – valoarea minimă, Max – valoarea maximă.

Analiza asocierilor a arătat că hs-PCR prezintă o corelație pozitivă slabă cu TSH ($r=0.258$, $p=0.003$), masa corporală ($r=0,289$, $p=0,001$), IMC ($r=0,371$, $p<0,001$), antiTPO ($r=0.232$, $p=0.009$), ratioCT/HDL-c ($r=0,263$, $p=0,034$), LDL-c ($r=0,181$, $p=0,041$), și o corelație negativă slabă cu HDL-c ($r=-0,215$, $p=0,014$) (fig. 16).

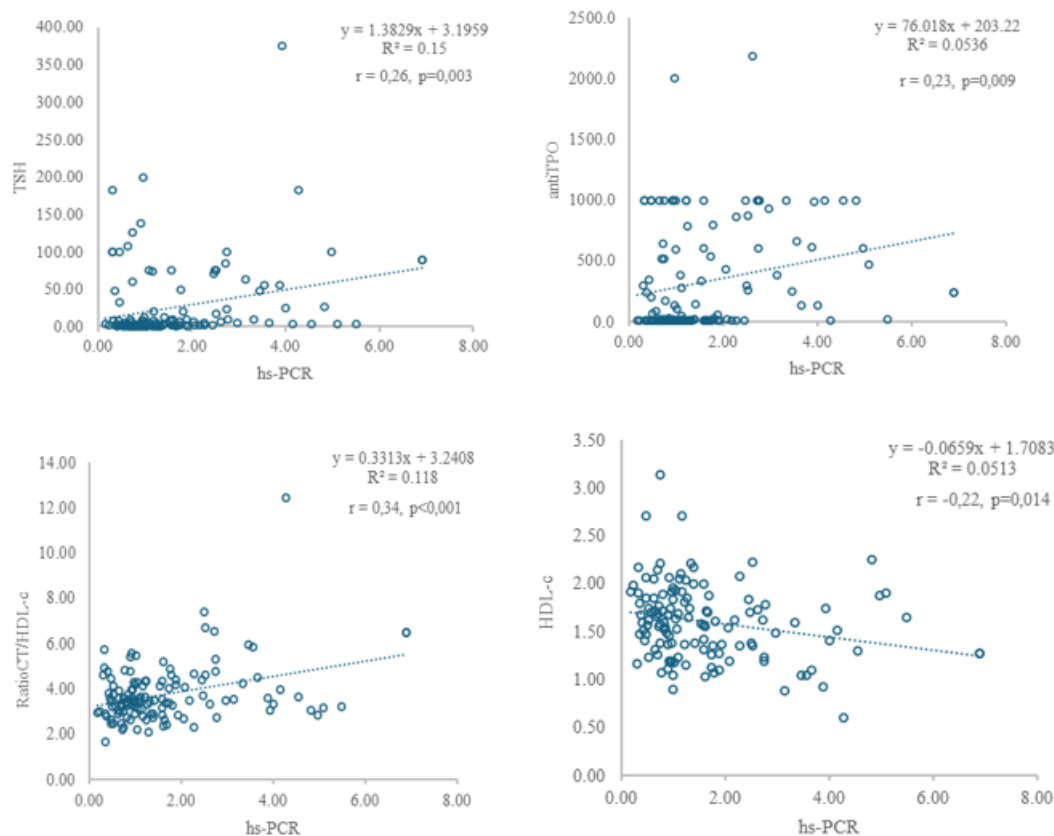


Figura 16. **Reprezentarea raportului liniar între hs-PCR și unii markeri biologici**

VSH este un marker inflamator clasic, cu sensibilitate și specificitate mai reduse comparativ cu alți markeri inflamatori. Totuși, VSH fiind un parametru ieftin, accesibil, ușor de apreciat și utilizat în practica clinică, noi am evaluat acest parametru la persoanele cu hipotiroidie autoimună din studiul nostru.

Valoarea medie a VSH în L1 a constituit $11,58 \pm 7,46$ mm/oră; efectuarea acestui indice în subgrupul HM a determinat valoarea medie de $13,40 \pm 8,76$ mm/oră (95% CI 10,39-16,41) și în subgrupul HS a fost de $9,47 \pm 4,93$ mm/oră (95% CI 7,63-11,31), ($F=4,754$, $p = 0,033$).

Valoarea medie a fibrinogenului în L1 a constituit $3,18 \pm 0,66$ g/L; efectuarea acestui indice în subgrupul HM a determinat valoarea medie de $3,03 \pm 0,74$ g/L (95% CI 2,78-3,29) și în subgrupul HS a fost de $3,36 \pm 0,50$ g/L (95% CI 3,17-3,54), ($F=4,140$, $p = 0,046$).

4.2. Modificările creatinfosfokinazei în inflamația *low-grade*

Creatinfosfokinaza este o enzimă cheie pentru metabolismul energetic al contracției și relaxării mușchilor scheletici. Distribuția acestei enzime este destul de largă, incluzând mușchiul scheletic, miocardul, sistemul nervos central și mușchiul neted [282].

Creșterea CK serice, care nu corelează neapărat cu severitatea simptomelor miopatie, sugerează o afectare musculară, deși nu explică cauza [283]. Se consideră că creșterea nivelului

de CK în hipotiroidie este determinată de degenerarea fibrelor musculare, cât și de scăderea ratei clearance-ului acestei enzime din plasmă [285].

Studierea nivelului CK a relevat o valoare medie de $499,00 \pm 1058,31$ mg/L la persoanele cu hipotiroidie, aprecierea acestui indice în subgrupul HM a determinat valoarea medie de $832,17 \pm 1362,35$ U/L și în subgrupul HS a fost de $110,31 \pm 74,30$ U/L, ceea ce constituie o diferență statistic semnificativă ($F=8,382$, $p = 0,005$). Valoarea medianei CK a fost semnificativ mai mare la persoanele din subgrupul HM comparativ cu cea din subgrupul HS și a constituit $196,20$ U/L și respectiv $87,90$ U/L ($DF=1$, $p<0,001$).

Analiza asocierilor a arătat că CK prezintă o corelație pozitivă slabă cu TSH ($r=0.432$, $p<0,001$), CT ($r=0,253$, $p<0,05$), LDL-c ($r=0,268$, $p<0,05$), nonHDL-c ($r=0.275$, $p<0,05$), ratioCT/HDL-c ($r=0,249$, $p<0,05$), creatinina serică ($r=0,543$, $p<0,001$), masa corporală ($r=0,292$, $p<0,05$) —și o corelație negativă moderată cu $ft4$ ($r=-0,473$, $p<0,001$), $ft3$ ($r=-0,473$, $p<0,001$), RFG ($r=-0,378$, $p=0,002$).

Am constatat de asemenea că, în subgrupul HM, media CK este diferită pentru diferite niveluri ale hs-PCR. Pentru hs-PCR < 1 mg/L, media CK a fost de $1746,85 \pm 2083,32$ U/L, ceea ce este mai mult comparativ cu media CK de $354,22 \pm 421,90$ U/L pentru hs-PCR în intervalul 1-3 mg/L ($p<0,05$). Media CK pentru hs-PCR > 3 mg/L a fost de $482,34 \pm 636,18$ U/L. În subgrupul HS, diferențe statistic semnificative ale mediei CK pentru diferite niveluri ale hs-PCR nu au fost determinate. Valoarea medie a CK a fost de $97,31 \pm 33,89$ U/L, $131,80 \pm 96,30$ U/L și $76,08 \pm 33,39$ U/L pentru valori ale hs-PCR < 1 mg/L, 1-3 mg/L și > 3 mg/L respectiv.

În rândul persoanelor cu HM, am identificat 10 persoane cu un nivel al CK foarte înalt : > 1000 U/L, cu o valoare medie de $2483,04 \pm 1881,27$ U/L. Valoarea medie a hs-PCR la acestea a fost de $1,17 \pm 1,36$ mg/L, ceea ce este mai puțin comparativ cu valoarea medie a hs-PCR ($2,62 \pm 1,59$ mg/L) în rândul persoanelor cu HM și CK < 1000 U/L ($223,54 \pm 190,77$ U/L) ($F=3,396$, $p<0,05$) (fig. 17).

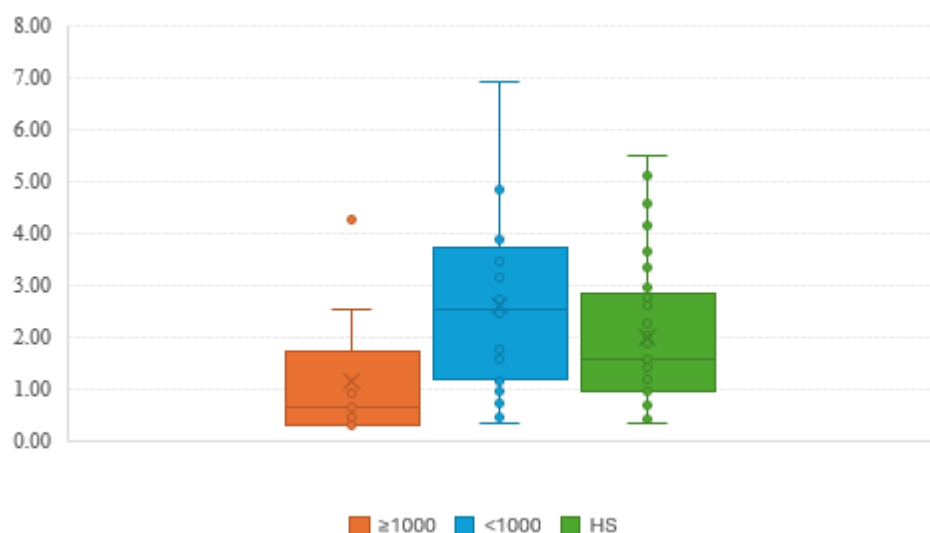


Figura 17. Valorile hs-PCR în dependență de nivelul CK la persoanele cu HM

Analiza distribuției valorilor CK în dependență de nivelul hs-PCR arată că pentru valori ale $hs\text{-PCR} \leq 1 \text{ mg/L}$, valoarea medie a CK a fost $1746,85 \pm 2083,32 \text{ U/L}$ (mediana $1128,70 \text{ U/L}$), pentru $hs\text{-PCR} 1\text{-}3 \text{ mg/L}$ – $354,22 \pm 421,90 \text{ U/L}$, valoare semnificativ diferită de subgrupul precedent ($p=0,030$), iar pentru $hs\text{-PCR} > 3 \text{ mg/L}$ – $482,34 \pm 636,18 \text{ U/L}$.

Valoarea medianei hs-PCR la persoanele cu $CK > 1000 \text{ U/L}$ a fost semnificativ mai mică comparativ cu valoarea medianei la persoanele cu $CK < 1000 \text{ U/L}$ și a constituit $0,63 \text{ U/L}$ și respectiv $2,53 \text{ U/L}$ ($KW=9,382$, $DF=1$, $p=0,009$).

La persoanele cu HM și $CK > 1000 \text{ U/L}$, nivelul TSH a constituit $123,81 \pm 37,67 \mu\text{UI/mL}$, comparativ cu $74,65 \pm 73,23 \mu\text{UI/mL}$ în HM și $CK < 1000 \text{ U/L}$ ($F=25,87$, $p<0,001$). Valoarea $ft4$ a fost de $0,25 \pm 0,23 \text{ ng/dL}$ și $0,46 \pm 0,21 \text{ ng/dL}$ pentru $CK > 1000 \text{ U/L}$ și $< 1000 \text{ U/L}$ respectiv ($F=78,68$, $p<0,001$). Aceeași dependență a fost găsită și pentru nivelul $ft3$, care a fost $1,07 \pm 0,81 \text{ pg/mL}$ și respectiv $2,22 \pm 1,12 \text{ pg/mL}$ pentru $CK > 1000 \text{ U/L}$ și $< 1000 \text{ U/L}$ ($F=22,48$, $p<0,001$).

Valoarea medie a creatininei serice la persoanele cu HM și $CK > 1000 \text{ U/L}$ a fost de $89,83 \pm 24,80 \mu\text{mol/L}$, ceea ce este semnificativ mai mult comparativ cu valoarea medie a creatininei serice de $72,59 \pm 14,19 \mu\text{mol/L}$ în rândul persoanelor cu HM și $CK < 1000 \text{ U/L}$. Valoarea medie a creatininei serice la persoanele cu HS a fost $60,37 \pm 13,01 \mu\text{mol/L}$ ($F=13,426$, $p<0,001$) (fig. 18).

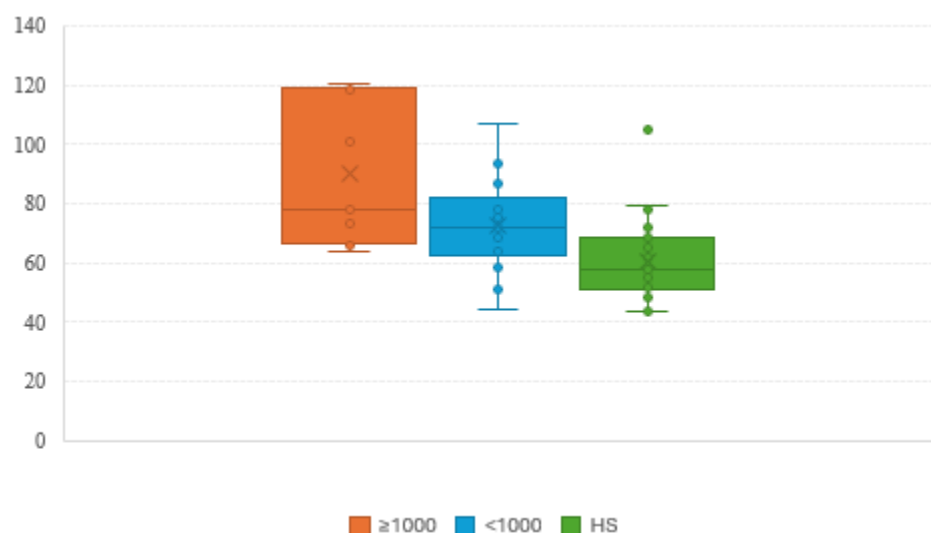


Figura 18. Valorile creatininei serice în dependență de nivelul CK la persoanele cu hipotiroidie

Studierea parametrilor metabolismului lipidic la persoanele cu CK > 1000 U/L și < 1000 U/L a evidențiat o valoare medie a CT de $8,25 \pm 2,72$ mmol/l și respectiv $6,31 \pm 2,22$ mmol/l ($F=10,35$, $p<0,001$), a LDL-c de $5,75 \pm 2,25$ mmol/l și respectiv $4,07 \pm 1,69$ mmol/l ($F=10,37$, $p<0,001$), iar a nonHDL-c de $6,60 \pm 2,24$ mmol/l și respectiv $4,78 \pm 2,02$ mmol/l ($F=11,81$, $p<0,001$).

Putem concluda că atât persoanele cu HM, cât și HS au avut niveluri semnificativ mai mari ale hs-PCR comparativ cu grupul de control, indicând prezența inflamației *low-grade*. Valori ale hs-PCR care indică un factor de risc cardiovascular înalt (>3 mg/L) au fost observate doar la persoanele cu hipotiroidie, mai frecvent în HM (31,4%) decât în HS (20%).

Persoanele cu hipotiroidie, în special cele din subgrupul HM, au avut valori semnificativ mai mari ale CK comparativ cu subgrupul HS, sugerând o afectare musculară mai severă în HM. CK a prezentat corelații pozitive semnificative cu TSH, creatinina, indicând o asocieră între afectarea musculară și afectarea funcției renale, iar corelațiile negative semnificative ale CK cu fT3, fT4 și RFG indică un impact negativ al deficitului hormonilor tiroidieni asupra sistemului muscular și funcției renale. Nivelul hs-PCR a variat semnificativ în funcție de nivelul CK la subiecții cu HM. Persoanele cu valori ale CK > 1000 U/L au avut nivelul hs-PCR <1 mg/L. Persoanele cu CK > 1000 U/L au avut un profil caracterizat prin TSH > 100 μ UI/mL, fT4 și fT3 semnificativ reduse, creatinina serică crescută și un profil lipidic nefavorabil, cu valori semnificativ mai mari ale CT, LDL-c și nonHDL-c.

5. IMPACTUL TRATAMENTULUI DE SUBSTITUȚIE CU LEVOTIROXINĂ ASUPRA INDICILOR STUDIAȚI

Tratamentul de elecție al hipotiroidiei este monoterapia cu levotiroxină. Prezența simptomelor clinice și confirmarea hormonală a HM este indicație pentru inițierea tratamentului de substituție [4]. Țintele tratamentului cu levotiroxină în hipotiroidie sunt ameliorarea simptomelor și normalizarea concentrației de TSH și fT4. Actualmente nu există o opinie unanimă referitor la tratamentul de substituție a HS. Majoritatea ghidurilor societăților internaționale recomandă luarea deciziei despre necesitatea tratamentului în funcție de vârstă, nivelul TSH, simptome, riscul cardiovascular și alte comorbidități [286].

Studierea nivelului TSH în L1 a arătat o scădere considerabilă pe fundal de tratament, de la $50,59 \pm 63,82$ $\mu\text{UI/mL}$ la $6,22 \pm 12,10$ $\mu\text{UI/mL}$ și respectiv $4,46 \pm 8,43$ $\mu\text{UI/mL}$ peste 8 ($t=6,312$, $p<0,001$) și 16 săptămâni ($t=6,305$, $p<0,001$). Nivelul fT4 a crescut semnificativ în același interval de timp, de la $0,66 \pm 0,34$ până la $1,16 \pm 0,23$ ($t=9,93$, $p<0,001$) și $1,20 \pm 0,24$ ($t=10,26$, $p<0,001$).

În subgrupul HM, nivelul TSH a scăzut după 8 săptămâni de tratament cu T4, atingând o valoare medie de $8,60 \pm 16,08$ $\mu\text{UI/mL}$, considerabil mai mică decât valoarea inițială de $87,71 \pm 67,75$ $\mu\text{UI/mL}$ ($t=8,08$, $p<0,001$), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului și, ca rezultat al modificării dozei de T4, la necesitate, valoarea medie a TSH a constituit $5,68 \pm 11,01$ $\mu\text{UI/mL}$ (95% CI 1,91; 9,46) ($t=8,01$, $p<0,001$). Valoarea medianei pentru TSH de asemenea a scăzut peste 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu T4, de la 75,00 la 2,42 (WSR=5,16, $p<0,001$) și respectiv 2,10 (WSR=5,16, $p<0,001$).

Nivelul fT4 a crescut după 8 săptămâni de tratament, atingând o valoare medie de $1,18 \pm 0,28$ ng/dL, considerabil mai mare decât valoarea inițială de $0,40 \pm 0,23$ ng/dL ($t=13,79$, $p<0,001$), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului și, ca rezultat al modificării dozei de T4, la necesitate, valoarea medie a fT4 a constituit $1,22 \pm 0,24$ ng/dL ($t=14,35$, $p<0,001$). Valoarea medianei pentru fT4 de asemenea a crescut semnificativ peste 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu T4, de la 0,44 la 1,12 (WSR=5,16, $p<0,001$) și respectiv 1,23 (WSR=5,16, $p<0,001$).

În subgrupul HS, nivelul TSH a scăzut considerabil după 8 săptămâni de tratament cu T4, atingând o valoare medie de $3,44 \pm 2,27$ $\mu\text{UI/mL}$, considerabil mai mică decât valoarea inițială de $7,30 \pm 2,50$ $\mu\text{UI/mL}$ ($t=8,07$, $p<0,001$), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului și, ca rezultat al modificării dozei de T4, la necesitate, valoarea medie a TSH a constituit $3,03 \pm 3,28$ $\mu\text{UI/mL}$ (95% CI 1,80; 4,25) ($t=7,10$, $p<0,001$). Valoarea medianei pentru TSH de asemenea a scăzut semnificativ peste 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu T4, de la 6,72 la 3,08 (WSR=4,78, $p<0,001$) și respectiv 3,03 (WSR=4,54, $p<0,001$).

Nivelul fT4 a crescut după 8 săptămâni de tratament, atingând o valoare medie de $1,13 \pm 0,17$ ng/dL, considerabil mai mare decât valoarea inițială de $0,96 \pm 0,14$ ng/dL ($t=-6,23$, $p<0,001$), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului și, ca rezultat al modificării dozei de T4, la necesitate, valoarea medie a fT4 a constituit $1,17 \pm 0,24$ ng/dL ($t=-5,04$, $p<0,001$). Valoarea medianei pentru fT4 de asemenea a crescut semnificativ peste 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu T4, de la 0,95 la 1,11 (WSR=4,28, $p<0,001$) și respectiv 1,21 (WSR=3,86, $p<0,001$).

Se cunoaște că tratamentul cu levotiroxină îmbunătățește profilul lipidic al pacienților cu HM, având un efect pozitiv asupra nivelului de CT, LDL-c. Nivelul HDL-c și TG în diferite studii răspunde diferit la tratamentul cu levotiroxină [287,288].

Comparația nivelului CT în L1 până și după tratament a arătat evoluția favorabilă a acestuia după 16 săptămâni de tratament, de la $6,07 \pm 2,10$ mmol/l la $5,16 \pm 1,26$ mmol/l ($t=4,19$, $p<0,001$), a LDL-c de la $3,96 \pm 1,67$ mmol/l la $3,28 \pm 1,00$ mmol/l ($t=3,46$, $p=0,001$), nonHDL-c de la $4,54 \pm 1,92$ la $3,68 \pm 1,17$ mmol/l ($t=4,44$, $p<0,001$). Nu s-a observat o evoluție favorabilă a nivelului de HDL-c pe fundal de tratament de substituție, de la $1,53 \pm 0,46$ mmol/l la $1,48 \pm 0,36$ mmol/l ($t=1,14$, $p=0,258$).

Efectele tratamentului cu levotiroxină asupra indicilor profilului lipidic în subgrupuri sunt ilustrate în tabelul 10.

Tabel 10. Efectele tratamentului cu levotiroxină asupra indicilor profilului lipidic

Indici	HM				HS			
	Fără tratament	8 săptămâni tratament	16 săptămâni tratament	p	Fără tratament	8 săptămâni tratament	16 săptămâni tratament	p
CT	$6,87 \pm 2,45$	$5,05 \pm 1,36$	$5,32 \pm 1,50$	$<0,001^*, \dagger$	$5,13 \pm 1,02$	$5,29 \pm 1,13$	$4,98 \pm 0,90$	$0,011 \ddagger$
LDL-c	$4,56 \pm 1,96$	$3,00 \pm 0,94$	$3,36 \pm 1,12$	$<0,001^*, 0,001 \dagger$	$3,26 \pm 0,83$	$3,38 \pm 1,02$	$3,19 \pm 0,84$	$0,103^* 0,543 \dagger$
HDL-c	$1,56 \pm 0,57$	$1,32 \pm 0,34$	$1,46 \pm 0,44$	$<0,001^*, 0,002 \ddagger$	$1,50 \pm 0,30$	$1,48 \pm 0,27$	$1,51 \pm 0,22$	$0,51^* 0,671 \dagger$
Non HDL-c	$5,31 \pm 2,19$	$3,74 \pm 1,26$	$3,86 \pm 1,33$	$<0,001^*, \dagger$	$3,64 \pm 0,96$	$3,81 \pm 1,08$	$3,47 \pm 0,92$	$0,07^* 0,144 \dagger 0,003 \ddagger$

*Notă. * - valoarea p pentru perioada 0-8 săptămâni de tratament, † - valoarea p pentru perioada 0-16 săptămâni de tratament, ‡ - valoarea p pentru perioada 8-16 săptămâni de tratament.*

Hipotiroidia este asociată cu creșterea creatininei serice, din cauza scăderii RFG și a fluxului sangvin renal, datorat hipodinamiei generalizate a sistemului circulator și absenței efectelor inotrop și cronotrop a hormonilor tiroidieni în hipotiroidie [273].

Studierea modificărilor nivelului creatininei serice la persoanele cu hipotiroidie a evidențiat scăderea concentrației peste 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4, de la $69,66 \pm 18,41$ $\mu\text{mol/L}$ la $61,78 \pm 12,45$ $\mu\text{mol/L}$ ($t=4,85$, $p<0,001$) și respectiv $60,19 \pm 10,15$ $\mu\text{mol/L}$ ($t=5,61$, $p<0,001$). În subgrupul HM, nivelul creatininei serice până la tratament a fost $77,62 \pm 18,77$ $\mu\text{mol/L}$, iar după 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4, a scăzut până la $63,21 \pm 12,41$ $\mu\text{mol/L}$ ($t=6,34$, $p<0,001$) și respectiv $61,71 \pm 9,96$ $\mu\text{mol/L}$ ($t=6,91$, $p<0,001$). În subgrupul HS, nu au fost determinate diferențe statistic semnificative în nivelul creatininei serice după 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4.

Valoarea medie a RFG în L1 a constituit $100,57 \pm 20,40$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ până la tratament și $109,34 \pm 14,98$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ după 8 săptămâni ($t=5,17$, $p<0,001$) și $111,06 \pm 12,55$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ($t=6,10$, $p<0,001$) după 16 săptămâni de tratament cu T4.

Nivelul RFG de asemenea a suferit schimbări statistic semnificative în subgrupul HM, cu o creștere de la $91,89 \pm 19,80$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ la $107,77 \pm 14,88$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ($t=6,83$, $p<0,001$) și respectiv $109,51 \pm 11,87$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ($t=7,63$, $p<0,001$) după 8 și 16 săptămâni de tratament. În subgrupul HS, nu au fost determinate diferențe statistic semnificative în nivelul RFG pe fundal de tratament cu T4.

Valoarea medie a Na^+ seric s-a schimbat semnificativ pe fundal de tratament cu T4 și a crescut de la $139,56 \pm 2,08$ mmol/l până la $140,65 \pm 1,69$ mmol/l ($t=4,02$, $p<0,001$).

Nivelul hs-PCR de asemenea suferă modificări pe fundal de tratament cu levotiroxină [174,178]. Valoarea medie a hs-PCR pe fundal de 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu T4 în L1 s-a modificat până la $1,80 \pm 1,24$ mg/L ($t=1,98$, $p=0,053$) și respectiv $1,63 \pm 1,10$ mg/L ($t=2,80$, $p=0,007$), comparativ cu $2,20 \pm 1,64$ mg/L până la tratament. În același timp, mediana hs-PCR la 16 săptămâni a fost de 1.26 [0.84-2.00] în comparație cu valoarea medianei pînă la tratament de 1,73 [0.96-3.15]. La examinarea acestei diferențe prin teste non parametrice se conturează o diferență statistică semnificativă ($p=0.017$).

În subgrupul HM, nivelul hs-PCR a fost de $2,37 \pm 1,80$ mg/L până la tratament și $1,92 \pm 1,27$ mg/l și respectiv $1,57 \pm 0,91$ mg/L ($t=1,44$, $p=0,017$) după 8 și 16 săptămâni de tratament. Valoarea medianei hs-PCR s-a modificat de la 2,46 până la tratament la 1,43 în perioada de la 8 la 16 săptămâni de tratament ($\text{WSR}=204,0$, $p=0,069$), iar după 16 săptămâni de tratament a atins valoarea de 1,29 ($\text{WSR}=186,0$, $p=0,035$) (fig. 19).

În subgrupul HS, nu au fost determinate diferențe semnificative din punct de vedere statistic în nivelul hs-PCR pe fundal de tratament cu T4.

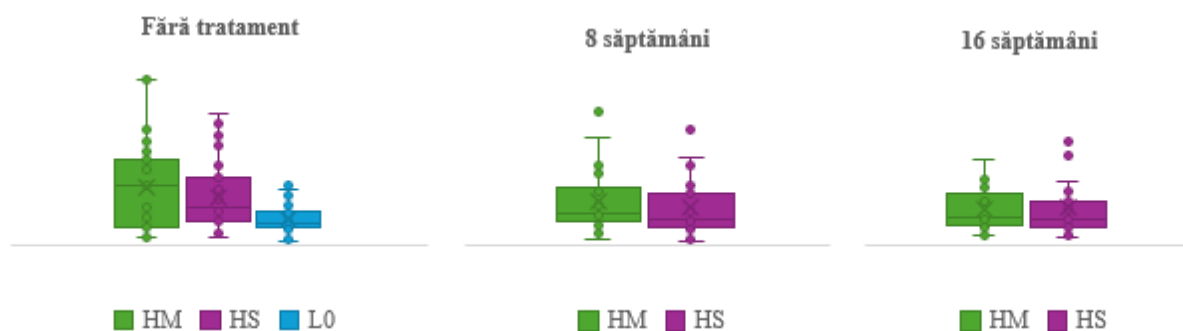


Figura 19. **Dinamica hs-PCR în HM și HS pe fundal de 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4**

Dinamica nivelului hs-PCR pe fundal de tratament, reieșind din nivelul hs-PCR ca și indicator al riscului CV, a evidențiat modificări importante, ilustrate în figura 20. Analizând evoluția nivelului hs-PCR pe fundal de tratament, în intervalele < 1, 1-3 și > 3 mg/L în L1, comparativ cu L0, am constatat că, dacă înainte de inițierea T4, 26,2% din persoanele cu hipotiroidie aveau nivelul hs-PCR >3 mg/L, atunci peste 8 săptămâni – 15,4%, iar peste 16 săptămâni doar 9,2%. În L0, nici o persoană nu avea nivelul hs-PCR > 3 mg/L. Valoarea hs-PCR între 1 și 3 mg/L a fost determinată la 43,1% din L1, iar la 8 și 16 săptămâni de tratament, la 52,3% și respectiv 55,4% persoane. Valoarea hs-PCR < 1 mg/L, care corespunde unui risc CV scăzut, a fost determinată doar la 30,7% persoane din L1 (la cei cu CK > 1000 U/L), iar după 16 săptămâni de tratament – la 35,4% din persoane, comparativ cu 56,3% persoane din L0 ($p < 0,001$).

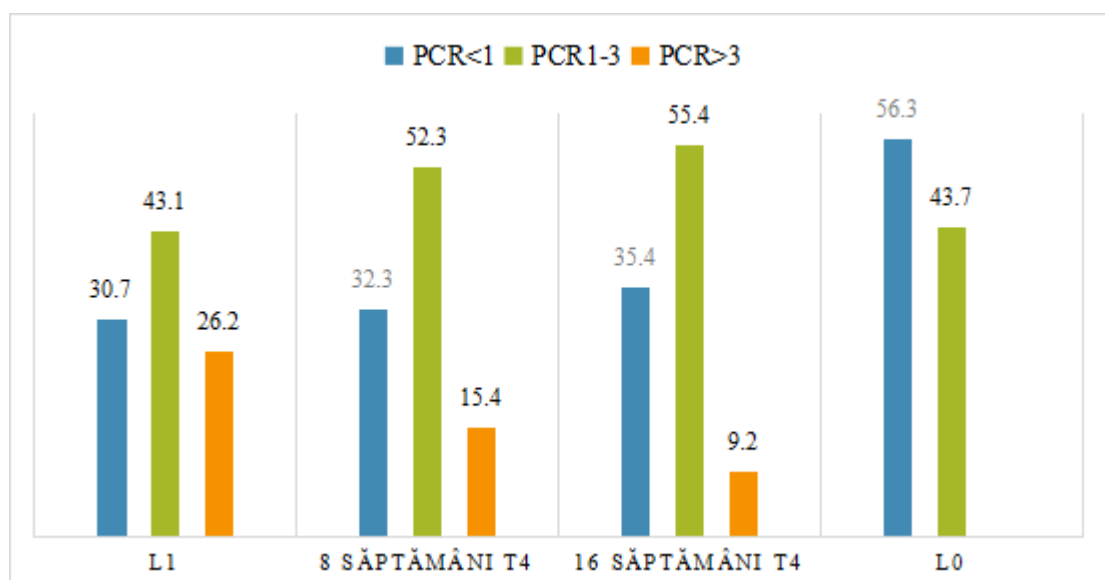


Figura 20. **Dinamica hs-PCR în intervalele <1, 1-3 și >3 mg/L pe fundal de tratament cu T4**

Studierea CK în L1, pe fundal de 16 săptămâni de tratament, a arătat o scădere a valorii medii de la $488,21 \pm 1063,06$ U/L la $94,24 \pm 51,76$ U/L ($t=2,98$, $p=0,004$), iar în subgrupul HM – de la $832,17 \pm 1362,35$ U/L la $92,38 \pm 39,89$ U/L ($t=3,23$, $p=0,003$).

În rândul persoanelor cu HM și nivelul CK > 1000 U/L ($2483,04 \pm 1881,27$ U/L), valoarea medie a hs-PCR ($1,17 \pm 1,36$ mg/L) nu s-a schimbat semnificativ pe fundal de 16 săptămâni de tratament cu T4 ($1,12 \pm 0,73$ mg/L), totuși valoarea medianei hs-PCR a crescut după 8 săptămâni de tratament, de la 0,63 la 1,33 mg/L. În același timp, în rândul persoanelor cu HM și CK < 1000 U/L ($223,54 \pm 190,77$ U/L), valoarea medie a hs-PCR a scăzut de la $2,62 \pm 1,59$ mg/L la $1,75 \pm 0,93$ mg/L pe fundal de tratament.

Valoarea medie a VSH nu s-a schimbat esențial pe fundal de tratament cu T4, totuși valoarea medianei a scăzut de la 10 mm/h până la 8 mm/h (WSR=540,5, $p=0,054$).

Valoarea medie a fibrinogenului nu s-a schimbat esențial pe fundal de tratament cu T4 ($3,18 \pm 0,66$ g/L versus $3,35 \pm 0,68$ g/L ($t=1,88$, $p=0,065$).

Impactul tratamentului cu levotiroxină este benefic asupra parametrilor metabolici: CT, LDL-c, non-HDL-c, iar nivelul HDL-c nu s-a modificat favorabil în urma tratamentului.

Așadar, s-a stabilit că tratamentul cu levotiroxină a determinat o îmbunătățire a funcției renale, prin reducerea semnificativă a nivelului creatininei serice, creșterea RFG și creșterea nivelului Na^+ seric, sugerând normalizarea echilibrului hidro-electrolitic în urma corectării disfuncției tiroidiene. Nivelul hs-PCR în L1 a scăzut pe fundal de tratament de substituție, sugerând o ameliorare a inflamației sistemice de grad redus asociate hipotiroidiei. Proporția pacienților cu hs-PCR > 3 mg/L (factor de risc CV crescut) s-a redus semnificativ în L1, de la 26,2% înainte de tratament la 9,2% după 16 săptămâni de tratament. Tratamentul cu T4 a determinat o scădere semnificativă a valorilor CK în L1. La pacienții cu valori inițiale ale CK < 1000 U/L, hs-PCR a scăzut semnificativ, iar la pacienții cu CK > 1000 U/L, hs-PCR nu a prezentat variații semnificative pe fundal de tratament cu T4. La persoanele din subgrupul HM, efectele tratamentului de substituție asupra parametrilor metabolici și funcției renale au fost mai evidente comparativ cu persoanele din subgrupul HS.

6. CALITATEA VIEȚII PERSOANELOR CU HIPOTIROIDIE AUTOIMUNĂ

Hipotiroidia are impact negativ asupra multor funcții fiziologice, inclusiv asupra calității vieții. ThyPRO-39, utilizat în studiul nostru, constă din 39 de itemi rezumați în 13 scale care includ simptomele fizice, funcționale, mentale, aspectul exterior, starea de bine, nivelul de participare în activitățile cotidiene și viața socială. Pentru investigarea consistenței interne a răspunsurilor pe compartimentele chestionarului, am folosit statistica Cronbach-alfa, cu prag de acceptare $\geq 0,70$.

Studierea aspectelor calității vieții – scorurile scalelor simptomelor hipotiroidiene, simptomelor de gușă, cogniția, depresivitatea, activitatea cotidiană, aspectul exterior și scorul compozit au fost diferite în grupul L1 comparativ cu grupul L0. Scorul mediu pe compartimentul simptomelor hipotiroidiene a fost de $35,84 \pm 21,57$ în L1, comparativ cu $21,88 \pm 17,89$ în L0 ($F=15,89$, $p<0,001$), pe compartimentul simptomelor de gușă a fost de $20,02 \pm 16,61$ în L1, comparativ cu $10,78 \pm 14,20$ în L0 ($F=11,43$, $p=0,001$), pe compartimentul cogniție a fost de $34,58 \pm 26,47$ în L1, comparativ cu $23,88 \pm 19,78$ în L0 ($F=6,71$, $p=0,011$), pe compartimentul depresivitate – $43,34 \pm 18,88$ în L1, comparativ cu $37,52 \pm 12,87$ în L0 ($F=4,16$, $p=0,043$), activitatea cotidiană – $31,59 \pm 28,57$ în L1, comparativ cu $20,86 \pm 22,28$ în L0 ($F=5,62$, $p=0,019$), aspectul exterior – $33,00 \pm 26,24$ în L1, comparativ cu $13,16 \pm 16,69$ în L0 ($F=26,07$, $p<0,001$), scorul compozit - $39,75 \pm 16,29$ în L1, comparativ cu $33,20 \pm 13,60$ în L0 ($F=6,10$, $p=0,015$). Studiarea aspectelor calității vieții – anxietatea, susceptibilitatea emoțională, simptomele funcționale (oboseala), viața socială, nu au fost semnificativ diferite în grupul L1 comparativ cu grupul L0. După corecție, rămân semnificative diferențele pentru simptomele de gușă, simptomele hipotiroidiene și aspectul exterior. Mediana scorului simptomelor de gușă a fost mai mare în L1 comparativ cu L0 [15,00 (IIQ 35,00) versus 2,00 (IIQ 13,00)]. Diferența dintre loturi a fost statistic semnificativă ($U=2802,5$; $Z = 3,767$; $p<0,001$; $p \text{ Holm}=0,002$), cu o mărime a efectului mică-moderată ($r=0,333$). Mediana scorului simptomelor de hipotiroidie a fost mai mare în L1 comparativ cu L0 [34,38 (IIQ 31,25) vs. 18,75 (IIQ 25,00)]. Diferența dintre loturi a fost statistic semnificativă ($U = 2838,0$; $Z = 3,784$; $p < 0,001$; $p \text{ Holm} = 0,002$), cu o mărime a efectului mică-moderată ($r = 0,334$). Mediana scorului simptomelor referitor la aspect exterior a fost mai mare în L1 comparativ cu L0 [28,00 (IIQ 50,00) vs. 1,00 (IIQ 20,00)]. Diferența dintre loturi a fost statistic semnificativă ($U = 2942,0$; $Z = 4,481$; $p < 0,001$; $p \text{ Holm} < 0,001$), cu o mărime a efectului mică-moderată ($r = 0,396$).

Scorurile pentru tulburările cognitive, activitatea cotidiană, depresivitate și scorul compozit nu ating semnificația statistică după corecție, deși erau semnificative la pragul brut: tulburările cognitive ($p = 0,027$; $p \text{ Holm} = 0,216$), activitatea cotidiană ($p = 0,048$; $p \text{ Holm} = 0,334$), scorul

compozit ($p = 0,021$; p Holm = 0,186). Pentru oboseală, anxietate, depresivitate, susceptibilitate emoțională, viață socială nu s-au constatat diferențe nici la pragul brut.

După 16 săptămâni de tratament de substituție cu levotiroxină, s-a observat o îmbunătățire a tuturor compartimentelor QoL studiate, comparativ cu datele înainte de tratament (tab. 11).

Tabel 11. Scalele ThyPRO-39 în L1 înainte și după tratamentul cu levotiroxină

Scala	Media	DS	t	p
Hypo_d	14,45	10,73	9,63	<0,001
Hypo_p	35,84	21,57		
Gușă_d	7,84	7,71	7,72	<0,001
Gușă_p	20,02	16,61		
Oboseală_d	40,95	10,71	6,99	<0,001
Oboseală_p	53,80	16,63		
Cogniție_d	16,80	16,43	7,13	<0,001
Cogniție_p	34,58	26,47		
Anxietate_d	14,94	16,25	9,16	<0,001
Anxietate_p	33,64	24,10		
Depresivitate_d	31,28	11,13	5,53	0,001
Depresivitate_p	43,34	18,88		
Suscept_d	41,33	11,72	5,05	<0,001
Suscept_p	50,78	17,92		
Social_d	6,83	10,76	4,17	<0,001
Social_p	17,52	22,90		
Cotidian_d	10,05	13,25	8,57	<0,001
Cotidian_p	31,59	28,57		
Cosmetic_d	18,59	17,23	6,30	<0,001
Cosmetic_p	33,00	26,24		
Compozit_d	24,20	9,43	10,50	<0,001
Compozit_p	39,75	16,29		

Notă: Suscept – susceptibilitate emoțională, Cotidian – activitatea cotidiană, Cosmetic – aspect exterior, _p – înainte de tratament, _d – după tratament.

Diferențele rămân semnificative și după corecție. Ameliorările cele mai ample au vizat activitatea cotidiană, cu o reducere medie de 21,55 puncte (ÎI 95%: 16,52; 26,57), simptomele hipotiroidiene, cu 21,39 puncte (ÎI 95%: 16,95; 25,83), și anxietatea, cu 18,70 puncte (ÎI 95%: 14,62; 22,78). Scorul compozit s-a redus cu 15,55 puncte (ÎI 95%: 12,59; 18,51), cu o mărime a

efectului de $dz = 1,312$. Dinamica schimbărilor scorurilor pe diferite compartimente ale QoL în L1 este prezentată în tabelul 12.

Tabel 12. Dinamica schimbării scorurilor QoL în L1 pe fundal de tratament

Scala	Diferențe pereche				t	p
			95% CI			
	Media	DS	Lower	Upper		
Hypo_p- Hypo_d	21,39	17,78	16,95	25,83	9,63	<0,001
Gușă_p- Gușă_d	12,17	12,62	9,02	15,32	7,72	<0,001
Oboseală_p - Oboseală_d	12,84	14,70	9,17	16,52	6,99	<0,001
Cogniție_p - Cogniție_d	17,78	19,97	12,79	22,77	7,13	<0,001
Anxietate_p - Anxietate_d	18,70	16,33	14,62	22,78	9,16	<0,001
Depresivitate_p - Depresivitate_d	12,06	17,44	7,71	16,42	5,53	<0,001
Suscept_p - Suscept_d	9,45	14,99	5,71	13,20	5,05	0,001
Social_p – Social_d	10,69	20,50	5,57	15,81	4,17	<0,001
Cotidian_p - Cotidian_d	21,55	20,12	16,52	26,57	8,57	<0,001
Cosmetic_p - Cosmetic_d	14,41	18,30	9,84	18,98	6,30	<0,001
Compozit_p - Compozit_d	15,55	11,85	12,59	18,51	10,50	<0,001

Notă: Suscept – susceptibilitate emoțională, Cotidian – activitatea cotidiană, Cosmetic – aspect exterior, _p – înainte de tratament, _d – după tratament.

Studierea scalelor QoL în subgrupurile HM și HS a arătat că testul global rămâne semnificativ după corecție pentru trei scale: simptomele de gușă (p Holm = 0,003; $\varepsilon^2 = 0,116$), simptomele hipotiroidiene (p Holm = 0,004; $\varepsilon^2 = 0,109$) și aspectul exterior (p Holm < 0,001; $\varepsilon^2 = 0,193$). Analiza post-hoc arată că fiecare dintre aceste diferențe provine de la o singură formă clinică. Simptomele de gușă au fost diferite în HS comparativ cu lotul de control, cu o medie de 22,17 puncte față de 10,78 puncte ($p = 0,001$; $r = 0,418$), în HM, media de 18,12 puncte nu s-a deosebit semnificativ de cea a lotului de control ($p = 0,064$). Simptomele hipotiroidiene au diferențiat HM de L0, cu o medie de 39,71 puncte față de 21,88 puncte ($p < 0,001$; $r = 0,369$), HS situându-se la limita semnificației ($p = 0,060$). Itemii privind aspectul exterior au fost, de asemenea, specifici HM, cu o medie de 40,76 puncte față de 13,16 puncte în L0 ($p < 0,001$; $r = 0,501$), HS nedeosebindu-se de control ($p = 0,105$). Aceasta este scala la care cele două subploturi diferă și între ele, scorurile fiind mai mari în HM ($p = 0,043$; $r = 0,331$).

Studierea scalelor depresivitate, activitate cotidiană și scor compozit în HM, la pragul brut arată diferențe statistice: depresivitate $p = 0,025$, activitate cotidiană $p = 0,044$, scor compozit $p = 0,042$, dar nu ating semnificație după corecție. Tulburările cognitive, oboseala, anxietatea, susceptibilitatea emoțională, viața socială nu au atins diferențe semnificative nici la pragul brut. În HS comparativ cu L0, nicio scală, în afară de simptomele gușii, nu au atins diferențe semnificative.

Pe fundal de tratament cu levotiroxină timp de 16 săptămâni, în subplotul cu HM, toate scalele investigate s-au ameliorat semnificativ. Cele mai ample schimbări s-au înregistrat pentru activitatea cotidiană, de 24,85 puncte (ÎI 95%: 17,59; 32,12), pentru simptomele hipotiroidiene, de 23,35 puncte (ÎI 95%: 16,32; 30,37) și pentru aspectul exterior, de 22,18 puncte (ÎI 95%: 15,70; 28,66). Scorul compozit s-a redus cu 18,35 puncte (ÎI 95%: 13,72; 22,98), cu $dz = 1,382$.

Dinamica schimbării scorurilor pe diferite compartimente ale QoL în HM este prezentată în figura 21.

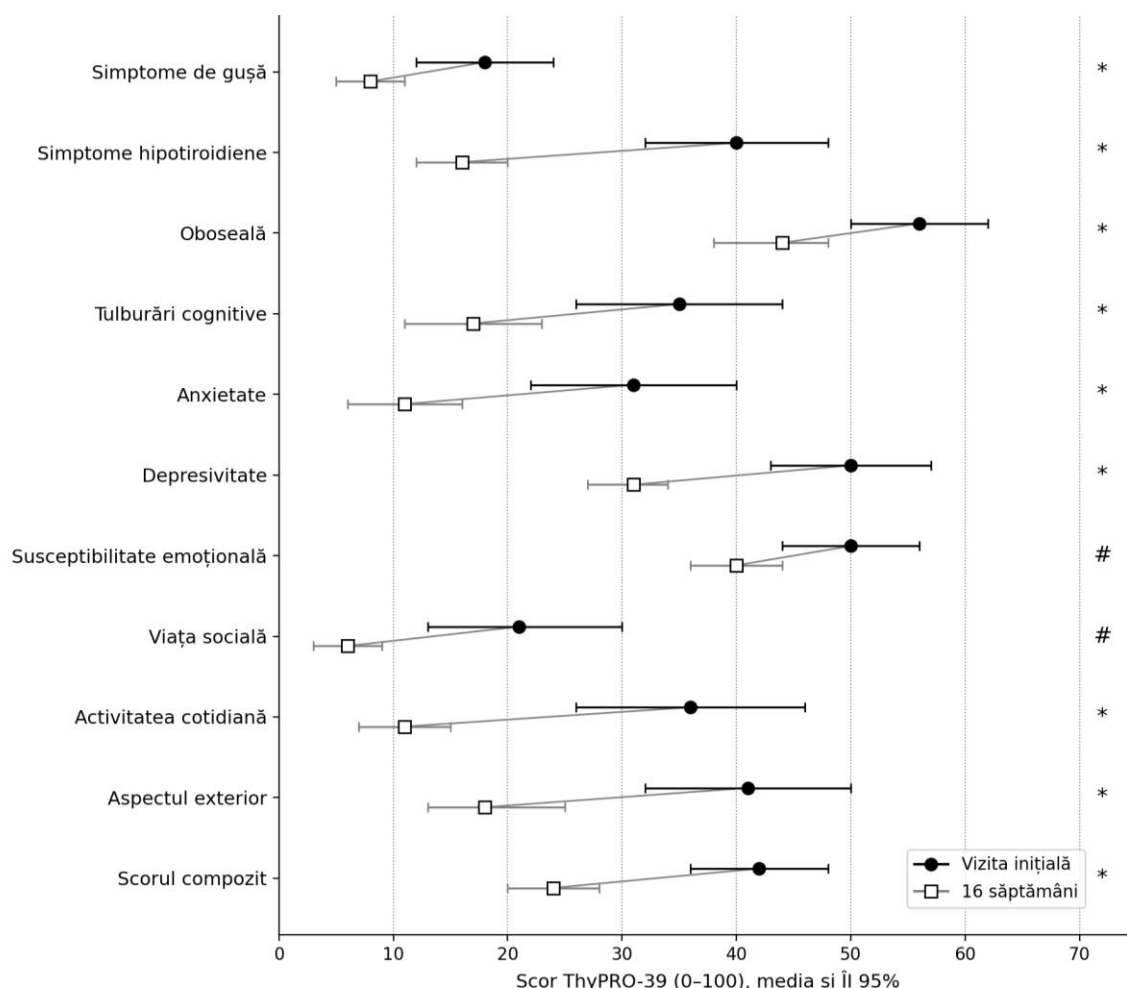


Figura 21. Dinamica schimbării scorurilor QoL în HM pe fundal de tratament

Notă: * $p < 0,001$; # $p < 0,05$.

În subplotul cu HS, din scalele evaluate, toate s-au ameliorat semnificativ, cu excepția depresivității și a vieții sociale. Reducerile cele mai importante au vizat simptomele hipotiroidiene, cu 19,17 puncte (ÎI 95%: 13,69; 24,65), tulburările cognitive, cu 17,93 puncte (ÎI 95%: 11,20; 24,67), și activitatea cotidiană, cu 17,80 puncte (ÎI 95%: 10,73; 24,87). Scorul compozit s-a redus cu 12,39 puncte (ÎI 95%: 8,94; 15,83), cu $dz = 1,343$. După corecție nu au atins semnificația ameliorarea depresivității, de 4,23 puncte, și cea a vieții sociale, de 5,83 puncte, ambele cu intervale de încredere care includ valoarea nulă.

Dinamica schimbărilor scorurilor pe diferite compartimente ale QoL în HS este prezentată în figura 22.

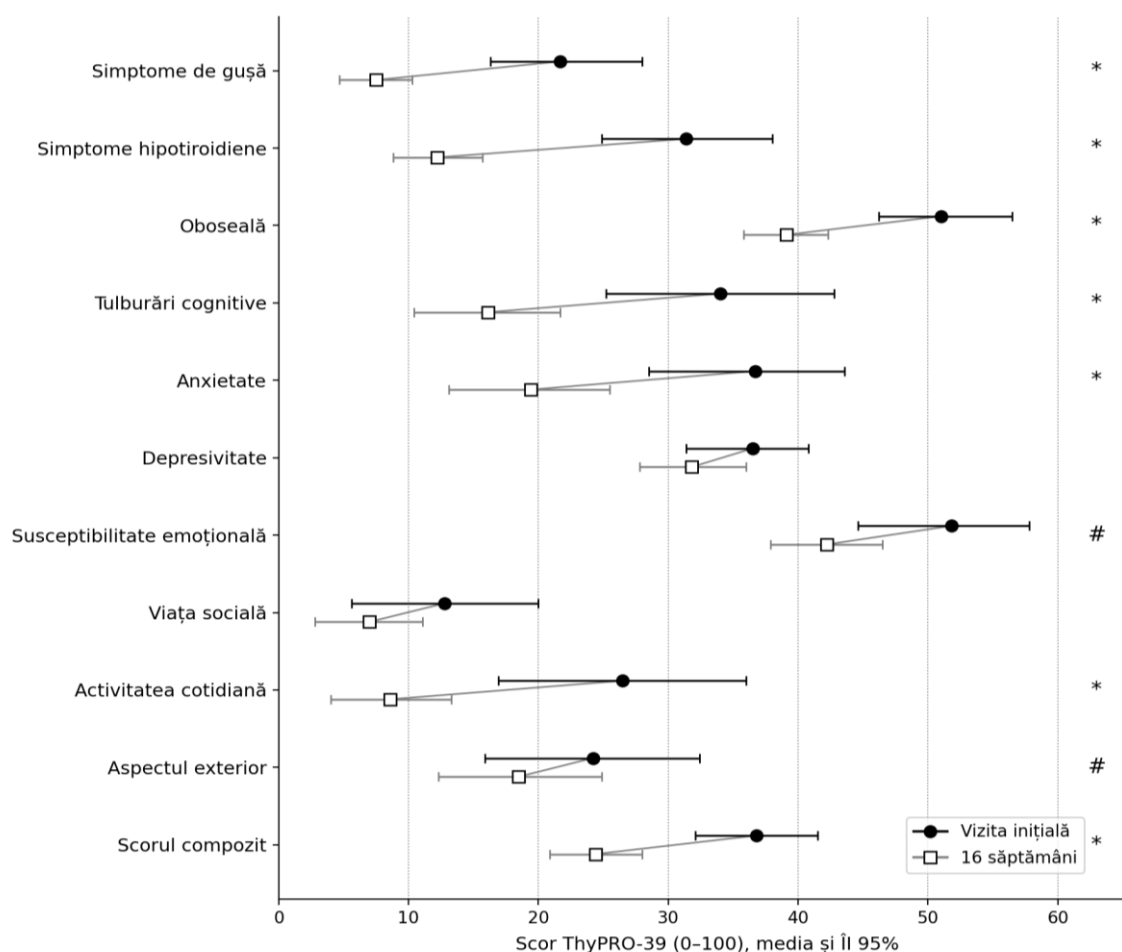


Figura 22. **Dinamica schimbărilor scorurilor QoL în HS pe fundal de tratament**

Notă: * $p < 0.001$, # $p < 0.05$

Amplitudinea ameliorării a fost, așadar, mai mare în forma manifestă, ceea ce corespunde severității inițiale mai pronunțate a simptomatologiei în acest subplot.

Așadar, QoL pacienților cu hipotiroidie este scăzută, iar tratamentul de substituție are un efect favorabil asupra unor aspecte ale calității vieții (fig. 23).

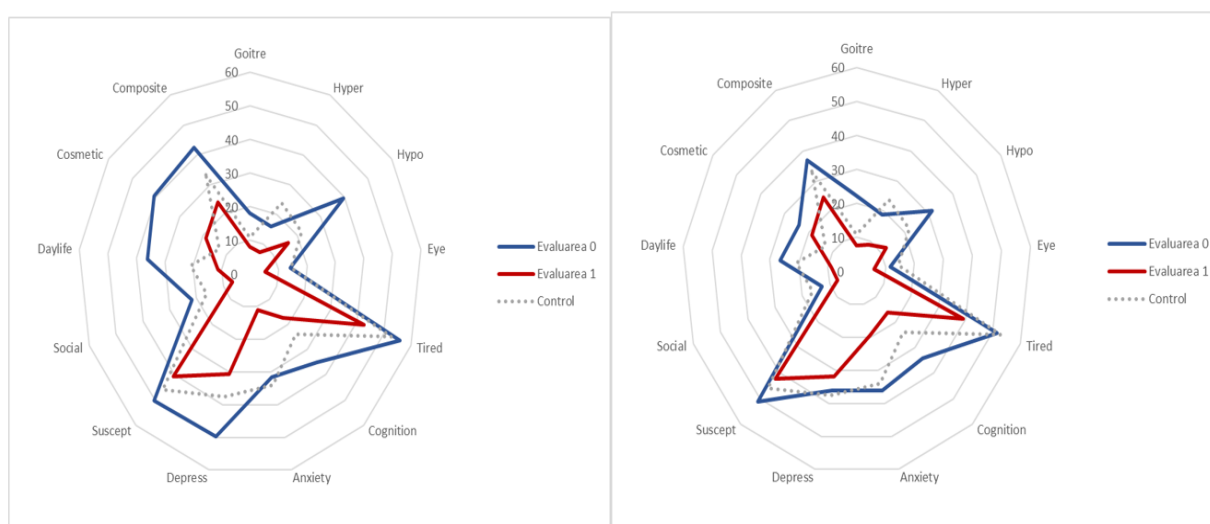


Figura 23. QoL în HM (stânga) și HS (dreapta) pe fundal de tratament cu T4

Pentru evaluarea impactului parametrilor clinici și biochimici asupra calității vieții pacienților s-a aplicat analiza de regresie liniară multiplă, variabilă dependentă fiind scorul compozit ThyPRO-39 la vizita inițială. Variabilele explicative testate au fost IMC, vârsta, hs-PCR, TSH, creatinina, CT, Na, fibrinogen, T4 liber, T3 liber, antiTPO, RFG. Modelul optim a reținut patru predictori: colesterol total, fibrinogen, T4 liber, T3 liber (tab. 13).

Tabel 13. Coeficienții modelului de regresie liniară multiplă pentru scorul compozit ThyPRO-39

Predictor	B (ES)	β	t	p	ÎI 95% pentru B
Constanta	56,532 (13,472)	—	4,196	< 0,001	29,575; 83,489
Colesterol total	1,545 (1,056)	0,199	1,462	0,149	-0,569; 3,659
Fibrinogen	-6,384 (2,877)	-0,260	-2,219	0,030	-12,140; -0,628
T4 liber	14,317 (7,413)	0,298	1,931	0,058	-0,516; 29,151
T3 liber	-6,138 (2,410)	-0,416	-2,547	0,013	-10,961; -1,316

Notă: B — coeficientul de regresie nestandardizat; ES — eroarea standard; β — coeficientul standardizat.

Modelul este semnificativ, $F(4;59) = 5,927$; $p < 0,001$, și explică 23,8% din varianța scorului compozit (R^2 ajustat = 0,238; $R^2 = 0,287$). Nivelul T3 liber și fibrinogenul s-au dovedit factori de impact. Coeficienții negativi indică o relație inversă: pe măsură ce nivelul acestora scade, scorul ThyPRO-39 crește. Valoarea T4 liber a indicat o tendință de asociere pozitivă cu scorul ThyPRO-39, iar colesterolul total nu a fost semnificativ.

Rezultatele evaluării calității vieții după 16 săptămâni de tratament cu levotiroxină (fig. 24) au evidențiat că scorurile pacienților tratați au fost semnificativ mai mici decât cele ale lotului de control pentru anumite scale. Persoanele cu HM au înregistrat, la compartimentul oboseală, un scor mediu de $42,56 \pm 11,83$, în comparație cu valoarea de $52,69 \pm 15,55$ constatată la L0 ($p=0,001$). La

compartimentul anxietate, persoanele cu HM au prezentat un scor mediu de $11,03 \pm 14,41$, comparativ cu $33,94 \pm 21,69$ înregistrat la L0 ($p < 0,001$). Compartimentul depresivitate a evidențiat un scor mediu de $30,71 \pm 10,86$, față de $37,52 \pm 12,87$ la L0 ($p = 0,027$). Impactul social a urmat același pattern, cu o valoare medie de $6,68 \pm 10,07$ la pacienții tratați, comparativ cu $16,25 \pm 18,64$ la L0 ($p = 0,011$). Impactul asupra activităților cotidiene a atins $11,24 \pm 13,58$ puncte în HM și valoarea de $20,86 \pm 22,28$ puncte la lotul control ($p = 0,045$). Scorul compozit al calității vieții a atins o valoare medie de $23,96 \pm 9,29$ puncte în HM, comparativ cu $33,20 \pm 13,60$ puncte înregistrate la lotul control ($p = 0,001$). După corecție, rămân semnificative diferențele pentru oboseală, anxietate, depresivitate, scor compozit.

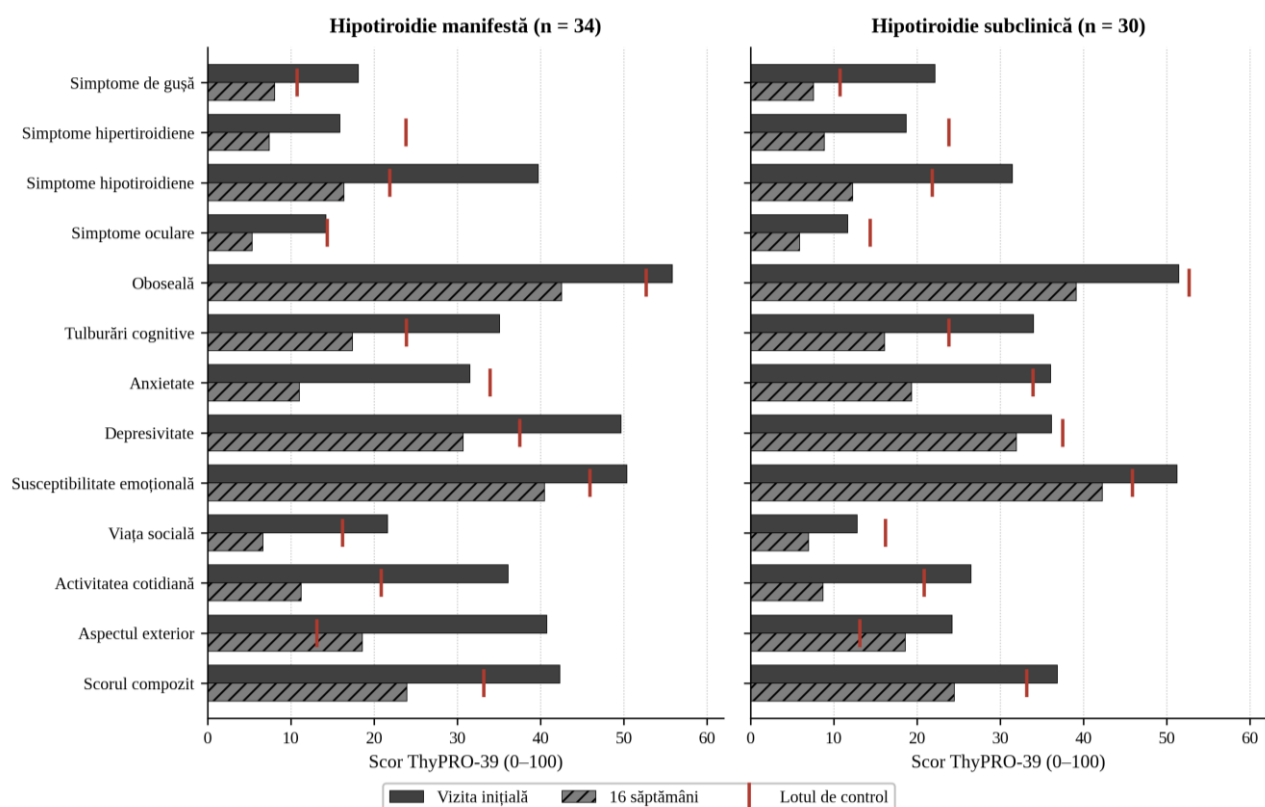


Figura 24. Scorurile ThyPRO-39 în hipotiroidia manifestă și în cea subclinică, înainte și după tratament, raportate la lotul de control.

La persoanele cu HS (fig. 24), compartimentul oboseală a avut scorul mediu de $39,13 \pm 9,14$ puncte, în raport cu valoarea de $52,69 \pm 15,55$ puncte la lotul control ($p < 0,001$). Compartimentul anxietate a arătat o valoare medie de $19,37 \pm 17,29$ puncte în HS, spre deosebire de $33,94 \pm 21,69$ puncte la L0 ($p = 0,002$). Compartimentul depresivitate a evidențiat un scor mediu de $31,93 \pm 11,58$, față de $37,52 \pm 12,87$ la L0 ($p = 0,015$). Impactul social a acumulat $7,00 \pm 11,67$ puncte în HS, comparativ cu $16,25 \pm 18,64$ puncte la L0 ($p = 0,021$), iar impactul asupra activităților cotidiene $8,70 \pm 12,96$ puncte în comparație cu $20,86 \pm 22,28$ puncte în HS și respectiv L0 ($p = 0,010$). Scorul compozit a confirmat acest pattern: o valoare medie de $24,47 \pm 9,81$ puncte, spre deosebire de

33,20±13,60 puncte în HS și respectiv L0 ($p=0,003$). După corecție, rămân semnificative diferențele pentru oboseală, anxietate, depresivitate, scor compozit.

Așadar, studierea QoL a evidențiat diferențe semnificative între pacienții cu hipotiroidie și lotul de control, referitor la scalele: simptomele hipotiroidiei, simptomele gușii, aspectul exterior. Celelalte scale ale calității vieții nu au arătat diferențe semnificative între cele două grupuri. Scalele stării psihoemoționale: anxietatea, depresivitatea, susceptibilitatea emoțională, oboseala și viața socială nu diferențiază pacienții de lotul de control la momentul diagnosticului. Scorul compozit și tulburările cognitive ating pragul brut, dar nu rezistă corecției pentru comparații multiple. HM și HS contribuie diferit la diferențele constatate: scala simptomelor hipotiroidiene și scala aspectului exterior sunt specifice HM, în timp ce scala simptomele gușii diferențiază HS de lotul de control. Tratamentul de substituție cu levotiroxină îmbunătățește semnificativ toate scalele QoL în L1. Ameliorarea este completă în HM, unde toate scalele se modifică semnificativ și aproape completă în hipotiroidia subclinică, unde depresivitatea și viața socială se ameliorează, fără a atinge semnificația. Amplitudinea reducerii scorurilor este mai mare în HM, ceea ce corespunde severității inițiale mai pronunțate a maladiei.

7. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În studiu au fost incluse 130 de persoane, dintre care 65 cu hipotiroidie autoimună (lotul de cercetare, L1) și 65 de persoane sănătoase (lotul de control, L0). Loturile au fost comparabile în ceea ce privește vârsta și sexul, cu predominanța femeilor, ceea ce corespunde prevalenței mai mari a patologiilor tiroidiene în rândul femeilor. Distribuția vârstei a fost similară între loturi, iar participanții au avut un IMC mediu de 25 kg/m², ceea ce a permis omogenizarea loturilor, în scopul minimizării influenței obezității asupra inflamației subclinice măsurate prin hs-PCR.

Analiza hormonală a evidențiat nivele semnificativ mai mari de TSH și AntiTPO în lotul de cercetare, confirmând hipotiroidia de genă autoimună, în timp ce lotul de control a prezentat nivele normale ale acestor markeri. Rezultatele au fost statistic semnificative ($p < 0,001$), subliniind diferențele esențiale dintre persoanele cu hipotiroidie și cele sănătoase.

Disfuncția tiroidiană este mai frecventă la femei decât la sexul masculin, fapt care poate fi explicat prin diferențele de sex în funcția imunitară, caracteristice multor boli autoimune. Mai mult de 80% dintre pacienții cu tiroidită autoimună și hipotiroidie au autoanticorpi antitiroidieni, cât și infiltrarea glandei tiroide cu T și B limfocite. La orice vârstă, femeile au de două ori mai multe șanse de a avea anticorpi anti TPO crescuți, comparativ cu bărbații. Pentru anticorpii anti tireoglobulină este caracteristică apariția în primele faze ale tiroiditei autoimune, apoi aceștia deseori dispar [263]. Și alți autori confirmă că bolile autoimune - lupusul eritematos sistemic, diabetul zaharat de tip 1 și tiroidita Hashimoto în 80 % cazuri sunt diagnosticate la femei. Efectele combinate ale sexului biologic și hormonilor, vârstei, rasei și altor factori determinanți ai sănătății evidențiază necesitatea stringentă pentru o abordare incluzivă în studiile clinice a femeilor cu boli autoimune [289].

Vârsta medie a persoanelor incluse la noi în studiu a fost de 41 de ani. Studiile arată că markerii inflamației, atât IL-6, cât și PCR sunt asociate cu vârsta și patologii cronice și într-un studiu care a inclus adulți din SUA și Japonia, inflamația de grad scăzut a fost asociată cu scăderea RFG la participanții de peste 65 de ani [264].

Inflamația de grad scăzut este una din caracteristicile distinctive ale obezității. Mediatorii proinflamatori – IL-6, IFN- γ și TNF- α sunt crescuți la persoanele cu obezitate [290,291], iată de ce în studiu au fost incluse persoanele cu o valoare medie a IMC de 25 kg/m².

Cele mai frecvente simptome ale hipotiroidiei la adulți sunt oboseala, letargia, intoleranța la frig, creșterea în greutate, constipația, modificarea vocii și pielea uscată, dar prezentarea clinică poate include o mare varietate de simptome care diferă în funcție de vârstă, sex și intervalul de timp de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului [261]. Simptomele hipotiroidiei sunt nespecifice, mai ales la pacienții vârstnici care prezintă mai puține semne și simptome clasice decât persoanele mai tinere [3,292].

O creștere a severității simptomelor ar putea prezice hipotiroidia, deoarece o modificare a 7 sau mai multe simptome în ultimul an crește probabilitatea scăderii funcției tiroidiene [293]. Cu toate acestea, într-un studiu caz – control [49], nici unul dintre cele 34 de simptome legate de hipotiroidie nu a putut fi utilizat pentru a identifica pacienții cu hipotiroidie. Mai mult decât atât, 15% dintre pacienții cu hipotiroidie autoimună sunt asimptomatici sau raportează un singur simptom asociat hipotiroidiei, în timp ce 70% dintre controalele cu eutiroidie au una sau mai multe acuze asociate patologiei tiroidei [49]. Hipotiroidia are implicații clinice legate de aproape toate organele [4,13].

Studierea spectrului afectării diferitor organe, sisteme și procese în hipotiroidie, precum și lipsa eficienței tratamentului asupra unor simptome, arată că există probleme în tratamentul acestor pacienți [292,294] și nu întotdeauna se obține starea de bine obiectivă și subiectivă a pacientului. Multe din simptomele ce reflectă dereglările organelor, sistemelor și proceselor la pacienții cu hipotiroidie primară sunt cauzate nu atât de influența directă a insuficienței hormonilor tiroidieni, cât de carența efectului indirect al acestora, de afinitatea diferită a organelor și sistemelor față de HT, ceea ce presupune o abordare diferită a simptomelor și tratamentului. Afectarea multiorganică la pacienții cu hipotiroidie primară este determinată de prezența celulelor-țintă, receptorii cărora manifestă afinitate diferită față de hormonii tiroidieni în diverse organe și sisteme.

Se cunosc câteva mecanisme de acțiune a HT [295]. Acțiunea hormonilor tiroidieni se realizează la nivelul: 1) receptorilor nucleari, unde se favorizează transcripția genelor cu influență ulterioară asupra proliferării celulare, consumului de oxigen, sintezei proteinelor, carbohidraților, lipidelor și metabolismului vitaminelor [296]; 2) receptorilor mitocondriali localizați în ficat, țesut adipos brun și alb, mușchi, cord, limbă, testicule, ovocite și influențează activitatea mitocondrială [297]; 3) receptorilor membranari, unde au un rol cheie în medierea căilor de semnalizare, implicate în proliferarea și supraviețuirea celulelor [298].

Având în vedere că receptorii hormonilor tiroidieni sunt localizați în toate organele și în diferite structuri celulare, provocând o multitudine de procese și efecte, tabloul clinic al hipotiroidiei poate fi diferit și cuprinde o diversitate de simptome, cât și răspuns diferit la tratament.

Simptomele și semnele hipotiroidiei nu sunt specifice atunci când sunt luate în considerare izolat, ducând adesea la diagnosticare și tratament întârziate. Unele dintre aceste simptome se pot manifesta la persoanele fără dereglări tiroidiene. Studiul *Danish Investigation of Iodine Intake and Thyroid Diseases*, care a inclus 140 de participanți cu hipotiroidie și 560 persoane fără boală tiroidiană, a arătat că până la 30% dintre femei și 57% dintre bărbații fără dereglări tiroidiene pot avea mai mult de două simptome legate de hipotiroidie. Cele mai frecvente simptome au fost

oboseală, dificultăți de respirație, piele uscată, labilitate emoțională, palpitații, constipație și senzația de nod în gât. Dintre participanții diagnosticați cu hipotiroidie primar pe baza testelor de laborator, doar 13,6% au raportat că au avut mai puțin de două simptome asociate. Cu toate acestea, atunci când a fost calculat un scor bazat pe evaluarea a 13 simptome, s-a observat că absența simptomelor a fost mai probabil să excludă diagnosticul de hipotiroidie la bărbați decât la femei [299]. La ambele sexe, cel mai frecvent simptom a fost oboseala (86%), urmat de pielea uscată (62%) și dificultăți de respirație (51%), aceste simptome fiind și cele mai răspândite la femei. În studiul lui Aldo Ferreira-Hermosillo et al., constipația a fost singurul simptom prezent la peste 60%, în timp ce pielea uscată și paresteziile au fost prezente la mai puțin de 50% dintre participanți [300].

În studiul nostru, cel mai des raportat simptom a fost oboseala, urmat de pielea uscată, diminuarea transpirației și scăderea memoriei.

Vrem să remarcăm faptul că disponibilitatea testelor moderne de laborator pentru funcția tiroidiană a schimbat complet tabloul clinic al hipotiroidiei. Am observat că prevalența simptomelor tipice hipotiroidiei este diferită de cea descrisă în literatura clasică. Simptomele și semnele clasice (de exemplu piele aspră, intoleranță la frig, edeme) sunt descrise ca având o frecvență mare de 90 – 97 %, dar au fost observate mai rar la pacientele noastre. Această diferență în descrierea tabloului clinic al hipotiroidiei, este probabil determinată de faptul că, cu mai mult timp în urmă, în perioada în care aprecierea serică a hormonilor tiroidieni nu era disponibilă, doar pacienții cu hipotiroidie severă și de lungă durată erau diagnosticați. Astfel, din cauza variației mari în prezentarea clinică și absența generală a specificității simptomelor, definiția hipotiroidiei este predominant biochimică.

Hormonii tiroidieni reglează numeroase gene implicate în lipogeneză, astfel receptorul $THR\alpha$, localizat în oase și cord, stimulează sinteza și acumularea lipidelor, iar $THR\beta$, localizat predominant în ficat, este implicat în β -oxidarea acizilor grași și dezvoltarea ficatului steatozic [301]. Ei afectează sinteza, mobilizarea și degradarea lipidelor. Degradarea este afectată mai mult decât sinteza [62]. În hipotiroidie crește captarea acizilor grași derivați din trigliceride, de către țesutul adipos alb și scade captarea în ficat; scade activitatea lipazei hepatice; scade catabolismul trigliceridelor [302]. În afară de efectul asupra profilului lipidic, HT afectează și alți parametri metabolici legați de riscul de boli cardiovasculare [61]. Dislipidemia este cea mai frecventă modificare biochimică patologică la indivizii cu hipotiroidie, studiile privind profilul lipidic arată că până la 90% dintre pacienții cu hipotiroidie manifestă prezintă hiperlipidemie, în special, o creștere a colesterolului total și a LDL-c [81,303]. Dereglările profilului lipidic sunt observate de la valorile TSH la nivelul superior al intervalului de referință, atât în HS, cât și în HM [304]. Gradul de afectare a lipidelor este proporțional cu gradul de creștere a TSH [39]. În

studiul nostru, de asemenea la majoritatea pacienților (74 %) cu HM a fost atestată creșterea CT și a LDL-c (83 %). Și în cazul HS am depistat o creștere a CT la 50 % din pacienți, iar a LDL-c la 80 % din participanții la studiu. Pe fundal de tratament de substituție cu T4, CT s-a normalizat la 43 % pacienți cu HM, iar LDL-c – la 12 %. În studiul nostru de asemenea am remarcat o corelație pozitivă dintre CT și TSH ($r=0,35$, $p<0,01$). Zúñiga D. et al. au descris și alți factori precum vârsta, sexul și indicele de masă corporală, care pot influența pattern-ul anomaliilor lipidice [39]. Și noi am stabilit corelații pozitive cu vârsta ($r=0,26$, $p<0,01$), IMC ($r=0,27$, $p<0,01$), VSH ($r=0,39$, $p<0,01$) și negative cu fT4 ($r= -0,51$, $p<0,01$), fT3 ($r= -0,58$, $p<0,01$), fibrinogen ($r= -0,27$, $p<0,01$). Cea mai solidă constatare remarcată o data cu creșterea TSH este creșterea LDL-c. Referitor la corelațiile dintre LDL-c și alți indici la noi în studiu, corelații pozitive au fost cu vârsta ($r=0,25$, $p<0,01$), IMC ($r=0,36$, $p<0,001$), TSH ($r=0,41$, $p<0,001$), creatinina ($r=0,41$, $p<0,001$), CK ($r=0,27$, $p<0,05$), VSH ($r=0,46$, $p<0,001$), și corelații negative semnificative cu fT4 ($r= -0,53$, $p<0,001$), fT3 ($r= -0,56$, $p<0,001$), iar referitor la corelațiile dintre HDL-c și alți indici, am stabilit corelații negative cu IMC, creatinina serică, fT3 și hs-PCR. Studiarea valorilor metabolismului lipidic separat în subgrupurile HM și HS a depistat diferențe ale nivelului CT, LDL-c, dar nu HDL-c între HM și L0, cât și între HM și HS, iar în HS nu au fost diferențe statistic semnificative la nivelul indicilor profilului lipidic, comparativ cu L0.

Totuși, dovezile despre prezența dislipidemiilor în HS sunt contradictorii. În unele studii nu s-a raportat nici o asocieră între hiperlipidemie și HS [62]. Un studiu de cohortă populațional prospectiv realizat în Iran pe o perioadă de un an pe un eșantion de populație de 5154 persoane, cu vârsta cuprinsă între 25-55 de ani, care au fost selectați aleatoriu [62], a constatat că profilul lipidic nu a fost semnificativ diferit între grupul cu HS și grupul de control. În contrast, o meta-analiză efectuată de Treister-Goltzman și colab. în 2018, care a inclus 35 de studii caz-control și de cohortă care au evaluat profilul lipidic la pacienții cu HS în comparație cu persoanele cu eutiroidie, a arătat că LDL-c și TG au fost semnificativ mai mari și că HDL-C a fost semnificativ mai scăzut, concluzionând că HS este asociat cu o creștere a lipoproteinelor aterogene [305].

Riscul CV în hipotiroidie este într-o mare măsură determinat de dereglările metabolismului lipidic, iar nonHDL-c este un indice nou, considerat predictor fiabil al riscului cardiometabolic și aterosclerozei subclinice [306,307]. Noi am determinat că la persoanele din L1 nivelul nonHDL-c era considerabil mai mare decât în L0 ($F=6,00$, $p=0,016$). Constatări similare au fost descrise și de N. Chandrika et al., care au descris un nivel crescut al nonHDL-c atât la persoanele cu hipotiroidie nou depistată, cât și la cele cu hipotiroidie tratată (dar nu a fost menționată durata tratamentului cu T4) [307]. Analiza corelațională a arătat că nonHDL-c prezintă o corelație pozitivă cu vârsta ($r=0,29$, $p=0,001$), IMC ($r=0,37$, $p<0,001$), TSH ($r=0,39$, $p<0,001$), CT ($r=0,97$, $p<0,001$), LDL-c ($r=0,96$, $p<0,001$), creatinina ($r=0,41$, $p<0,001$), VSH ($r=0,42$,

$p=0,001$), CK ($r=0,28$, $p<0,05$), antiTPO ($r=0,21$, $p<0,05$) și o corelație negativă cu fT4 ($r=-0,55$, $p<0,001$), fT3 ($r=-0,56$, $p<0,001$), fibrinogen ($r=-0,27$, $p<0,05$). În studiul efectuat de M. Khan et al., nonHDL-c a arătat o corelație pozitivă semnificativă cu vârsta ($r=0,345$, $p<0,01$), CT ($r=0,451$, $p<0,01$), LDL-c ($r=0,402$, $p<0,01$) și VLDL-c ($r=0,269$, $p<0,05$) subclinice [306].

Un raport CT/HDL-c crescut la bărbați este observat în rândul persoanelor supraponderale, hiperinsulinemice și cu hipertrigliceridemie [308]. Alterările metabolice suplimentare găsite la acești indivizi includ și lipemie postprandială exagerată și particule mici de LDL-c [309]. Pe lângă factorii de risc convenționali bine stabiliți, raportul CT/HDL-c poate reprezenta un indice cumulativ important al prezenței unui profil dislipidemic aterogen asociat cu rezistență la insulină. S-a sugerat că dislipidemia cu TG crescute și HDL-c scăzut, asociată cu particule mici și dense de LDL-c reprezintă cel mai răspândit fenotip de lipoproteine în rândul pacienților cu patologie cardiovasculară aterosclerotică, astfel fiind importantă măsurarea și interpretarea corectă a raportului CT/HDL-c (mai degrabă decât raportul LDL-c/HDL-c) [310]. Raportul CT/HDL-c poate fi un indice util și simplu al aprecierii riscului de boală ischemică a cordului, fiind un marker cumulativ relevant al cluster-ului de anomalii metabolice. S-a dovedit că această afecțiune este consecința obezității abdominale și a rezistenței la insulină [311]. Valoarea raportului CT/HDL-c în L1 a fost de $4,16 \pm 1,59$ ($F=11,21$, $p=0,001$); Ratio CT/HDL-c a fost > 4 la 45% din pacienți. Valoarea raportului CT/HDL-c a fost de $3,42 \pm 0,75$ în L0, iar 20 % din persoane au avut valoarea CT/HDL-c > 4 . O valoare recomandată pentru acest indice este < 3 . În subgrupul HM, nivelul ratio CT/HDL-c a fost $4,7 \pm 1,89$, în subgrupul HS $-3,52 \pm 0,79$. În plus, a existat o diferență statistic semnificativă între subgrupul HM și HS ($F=14,45$, $p<0,001$).

Așadar, studiul nostru evidențiază un profil lipidic pro-aterogen, cu creșteri ale CT, LDL-c și scăderea HDL-c, sugerând un risc cardiovascular crescut la pacienții cu hipotiroidie. Această afirmație se confirmă și prin creșterea nonHDL-c și a raportului CT/HDL-c la pacienții cu HM. Tratamentul cu hormoni tiroidieni este eficient în normalizarea anomaliilor lipidelor atât în HS, cât și în HM [60].

Hipotiroidia primară este asociată cu o creștere a creatininei serice și o scădere a RFG, care sunt reversibile [312–314]. Un efect similar asupra creatininei și RFG a fost raportat și la pacienții cu hipotiroidie subclinică [313]. Mai mulți autori au raportat normalizarea funcției renale după tratamentul cu hormoni tiroidieni [273,315]. Și la noi în studiu a fost observată creșterea nivelului creatininei serice în L1, comparativ cu L0 ($p=0,007$), cât și scăderea RFG, statistic semnificativă ($p=0,003$).

Studiile arată că nivelul mai mare al TSH în intervalul de referință eutiroidian este asociat cu o RFG mai mică. Schulteiss UT et al., Anderson J et al. au descris o asociere între funcția renală și nivelul T3 total și liber [110,314]. O corelație importantă între creatinina serică și

nivelul hormonilor axei hipofizare-tiroidiene a fost determinată și la noi în studiu: cu TSH ($r=0,432$, $p<0,001$), fT4 ($r= -0,512$, $p<0,001$), fT3 ($r= -0,502$, $p<0,001$). De asemenea s-a determinat o corelație între RFG și fT4 ($r= 0,486$, $p<0,001$), fT3 ($r= 0,392$, $p=0,001$), TSH ($r=-0,354$, $p<0,05$).

Dereglarea metabolismului sodiului este o altă problemă metabolică care poate apărea la persoanele cu hipotiroidie [316]. Într-un studiu de T Nagata et al., prevalența hipotiroidiei manifeste a fost semnificativ mai mare pe măsură ce severitatea hiponatremiei a progresat, chiar și după ajustarea pentru potențiali factori de interferență. Prevalența HM în fiecare categorie de hiponatremie ($\text{Na}^+ \geq 136$, 130-135 și ≤ 129 mEq/L) a fost de 1,2%, 2,4% și 3,5%, respectiv [317].

Noi nu am găsit diferențe semnificative la nivelul sodiului seric în HM și HS, ceea ce sugerează că hipotiroidia nu a avut un impact semnificativ asupra nivelului de sodiu în acest studiu. Nada S. et al. sugerează de asemenea că hipotiroidia non-severă nu are o asociere puternică cu hiponatremia [103,316].

Deși majoritatea pacienților cu hipotiroidie au hiperlipidemie, iar un număr important au și scăderea RFG, corelația dintre ateroscleroza subclinică și hipotiroidie pare a fi mai complicată, iar dislipidemia și scăderea RFG nu explică pe deplin accelerarea aterosclerozei [121,145]. Există tot mai multe dovezi că expunerea pe termen lung la niveluri ridicate de TSH are un efect dăunător asupra sistemului CV dincolo de mecanismul dislipidemiei și scăderii RFG [20,121,318]. Inflamația cronică poate iniția și menține ateroscleroza și complicațiile acesteia prin efecte adverse asupra endoteliului vascular, care poate fi una dintre cauzele disfuncției endoteliale.

În studiul nostru, atât persoanele cu HM, cât și HS au avut niveluri semnificativ mai mari ale hs-PCR comparativ cu grupul de control, indicând prezența inflamației subclinice. Date similare au fost obținute și de alți autori [319–321].

Se consideră că hs-PCR oferă informații de prognostic privind riscul cardiovascular comparabil cu tensiunea arterială sau nivelul de colesterol. Valorile <1 , $1 - 3$ și > 3 mg/l indică un risc cardiovascular relativ mai mic, mediu sau mai mare. În ghidurile din SUA, hs-PCR are o evaluare de clasă IIb și este cel mai potrivit indice în prevenția primară atunci când deciziile clinice de inițiere a terapiei cu statine sunt incerte [281].

În studiul nostru, valori ale hs-PCR care indică un risc cardiovascular înalt (>3 mg/L) au fost observate doar la persoanele cu hipotiroidie, mai frecvent în HM (31,4%) decât în HS (20%). În L1, la 43,1 %, valoarea hs-PCR a fost 1-3 mg/l, ceea ce corespunde unui risc cardiovascular moderat, iar în 26,2 % - > 3 mg/l (risc CV înalt). În L0, nici o persoană nu a avut valoarea hs-PCR > 3 mg/l. Hs-PCR a corelat pozitiv cu raportul colesterol total/HDL-c și LDL-c,

TSH, anti-TPO, evidențiind legătura dintre inflamația subclinică, dislipidemie și hipotiroidie și negativ cu HDL-c, ceea ce susține asocierea cu un profil lipidic nefavorabil.

VSH, deși mai puțin sensibil, rămâne util în practica clinică datorită costului scăzut și accesibilității. În studiul nostru, valorile VSH au fost mai mari în hipotiroidie, în special în HM, confirmând prezența inflamației cronice. Concentrații semnificativ mai mari ale VSH, hs-PCR și IL-6 la persoanele cu hipotiroidie au fost raportate și în studiul lui G. Gupta et al [322]. Acest studiu sugerează că pacienții cu HS au markeri inflamatori crescuți, dislipidemie și, astfel, un risc de dezvoltare a patologiilor cardiovasculare, iar nivelul markerilor inflamatori crește la pacienți pe măsură ce boala progresează, dacă nu este tratată [322].

Un argument în plus că hs-PCR este un factor de risc CV la persoanele cu hipotiroidie este susținut și de faptul că, în studiul nostru, au fost incluse în mare parte persoane fără obezitate ($IMC = 25,9 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$), reprezentate de femei în perioada de premenopauză.

La fel ca alți alți cercetători [96], am găsit o corelație pozitivă între nivelurile de TSH și CK în hipotiroidie. Persoanele cu $CK > 1000 \text{ U/L}$ au avut un profil caracterizat prin $TSH > 100 \mu\text{UI/mL}$, $fT4$ și $fT3$ semnificativ reduse. Din punct de vedere fiziopatologic, următoarele modificări pot explica afectarea sistemului muscular în hipotiroidie. Mușchiul scheletic exprimă deiodinaza de tip 2 și, prin această enzimă, mușchiul obține $T3$ intracelular de la precursorul $T4$ [284], cu o concentrație intracelulară adecvată a $T3$ făcând posibil procesul fiziologic de relaxare a contracției fibrei musculare. În biopsiile musculare ale pacienților afectați de miopatie hipotiroidiană, proteina antiapoptotică bcl-2 a fost supraexprimată [323,324]. Această observație este de interes deoarece studiile in vitro asupra tirocitelor umane (care exprimă receptorii TSH) au arătat că TSH inhibă apoptoza, în special apoptoza mediată de FAS [325]. Cu toate acestea, TSH nu pare să aibă un rol direct în miopatia hipotiroidiană, deoarece terapia de substituție cu L- $T4$ tinde să normalizeze valorile CK înainte ca TSH să revină în intervalul normal. Studiarea carnitinei în probele de mușchi scheletici au demonstrat că există o tendință ca nivelul carnitinei să fie mai mic decât în mod normal la pacienții cu hipotiroidie, cu o îmbunătățire odată ce este atins statutul eutiroidian; deci, o scădere a carnitinei musculare poate contribui la miopatia tiroidiană [326]. În studiul nostru, CK a prezentat corelații pozitive și cu creatinina, colesterolul total, LDL-c, nonHDL-c, raportul CT/HDL-c, indicând o asociere între afectarea musculară, dislipidemie și afectarea funcției renale, iar corelația negativă semnificativă a CK cu RFG sugerează un impact al deficienței hormonilor tiroidieni asupra metabolismului muscular și funcției renale. Astfel, CK reprezintă un marker sensibil al afectării musculare în hipotiroidie, mai ales în HM, fiind influențat de nivelurile hormonilor tiroidieni.

Nivelul hs-PCR a variat semnificativ în funcție de nivelul CK la subiecții cu HM. Am fost surprinși să constatăm că persoanele cu $CK > 1000 \text{ U/L}$ au avut nivelul hs-PCR $< 1 \text{ mg/L}$, ceea

ce vorbește despre indicatori inflamatori scăzuți. Într-un studiu populațional condus de S. I. Bekkelund și S. H. Johnsen (*The Tromsø study*), care a inclus 5969 bărbați și 6827 femei cu vârsta 30 – 87 ani, nivelul CK a corelat negativ cu nivelul hs-PCR, atât la bărbați, cât și la femei, iar analiza de regresie multiplă a arătat o scădere cu 0,13 unități a hs-PCR (mg/dl) per unitate de creștere a CK la bărbați (95% CI -0,35 la -0,20) și 0,29 mg/dl la femei (95% CI -0,36 la -0,21), ajustat pentru vârstă, IMC, lipide, glucoză, creatinină, transaminaze și boala coronariană [327].

Un alt lucru interesant a fost asocierea între IMC și nivelul crescut de CK. Într-un studiu, nivelul CK a fost invers asociat cu masa grasă la persoanele cu obezitate, ceea ce arată rolul pozitiv al CK în obezitate [328].

Obiectivele tratamentului cu levotiroxină în hipotiroidie sunt ameliorarea simptomelor, normalizarea concentrației de TSH și fT4 și evitarea supra- și subdozării cu hormoni tiroidieni. Totuși, majoritatea specialiștilor se concentrează pe normalizarea valorilor serice ale TSH, care este markerul utilizat pentru a ajusta doza de substituție a levotiroxinei. Cu toate acestea, înlocuirea fiziologică completă nu este posibilă, având în vedere simptomele reziduale și tulburările metabolice la unii pacienți. Mulți factori tiroidieni (fiziologia și acțiunea HT [329] și non-tiroidieni afectează răspunsul pacientului la tratamentul hipotiroidiei, în special etiologia hipotiroidiei, funcția tiroidiană reziduală și prezența anticorpilor antiTPO. Toate acestea influențează calitatea vieții și satisfacția pacienților [330].

Și la noi în studiu, pe fundal de tratament cu levotiroxină nivelul TSH a scăzut după 8 săptămâni de tratament cu T4 în HM, atingând o valoare medie de $8,60 \pm 16,08$ $\mu\text{UI/mL}$, considerabil mai mică decât valoarea inițială de $87,71 \pm 67,75$ $\mu\text{UI/mL}$ ($t=8,08$, $p<0,001$), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului valoarea medie a TSH a constituit $5,68 \pm 11,01$ $\mu\text{UI/mL}$ (95% CI 1,91; 9,46) ($t=8,01$, $p<0,001$). În subgrupul HS, nivelul TSH a scăzut după 8 săptămâni de tratament cu T4, atingând o valoare medie de $3,44 \pm 2,27$ $\mu\text{UI/mL}$, considerabil mai mică decât valoarea inițială de $7,30 \pm 2,50$ $\mu\text{UI/mL}$ ($t=8,07$, $p<0,001$), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului, valoarea medie a TSH a fost $3,03 \pm 3,28$ $\mu\text{UI/mL}$ (95% CI 1,80; 4,25) ($t=7,10$, $p<0,001$). Referitor la valoarea fT4, aceasta s-a normalizat după 8 săptămâni de tratament, în ambele sugrupuri.

Utilizarea levotiroxinei poate fi rațională în tratamentul HS. S-a demonstrat că terapia de substituție cu levotiroxină îmbunătățește disfuncția endotelială și previne aterogeneza la pacienții cu HS [20,331]. De asemenea, diferite studii clinice au observat că tratamentul cu T4 îmbunătățește profilul lipidic și grosimea intimei medii a carotidei la pacienții cu HS [116,332]. Cu toate acestea, diferite studii au confirmat că tratamentul cu T4 este insuficient pentru a reduce complicațiile metabolice la pacienții cu HS [333]. Ming-Zhu Zhang et al. au observat, într-un

studiu randomizat mendelian, o potențială relație în curbă în formă de U între nivelul fT4 și grosimea intimei medii a carotidei și efectul benefic în caz de suplimentare cu T4 [334]. Referitor la efectele levotiroxinei asupra profilului lipidic în HS, unii autori nu au observat efecte favorabile ale tratamentului asupra metabolismului lipidic și riscului CV [39,335]. Și în studiul nostru nu au fost observate modificări statistice semnificative ale statutului lipidic ca rezultat al terapiei cu T4, totuși cu o tendință de ameliorare a nivelului CT și LDL-c.

Un studiu de cohortă retrospectiv a fost realizat de Razvi et al. în Regatul Unit, pe un eșantion de 4735 de subiecți cu HS, evaluând efectul levotiroxinei asupra evenimentelor CV [10]. S-a constatat că doar la pacienții <70 ani au existat mai puține evenimente legate de cardiopatia ischemică (HR 0,61, 95% CI 0,39-0,95) și mortalitate datorată bolilor circulatorii (HR 0,54, 95% CI 0,37-0,92) [10]. Un alt studiu de cohortă care a evaluat efectele tratamentului cu levotiroxină asupra rezultatelor BCV, la pacienții cu HS, inclusiv infarctul miocardic, decesele CV și mortalitatea de orice cauză, nu a arătat nici un beneficiu, cu excepția pacienților cu vârsta sub 65 de ani [336].

Există puține studii care evaluează funcția renală la pacienții cu hipotiroidie, pe fundal de tratament cu levotiroxină. În studiul nostru, am observat ameliorarea funcției renale, ca rezultat al terapiei de substituție, prin scăderea nivelului creatininei serice și creșterea RFG. După 8 săptămâni de tratament cu T4, concentrația creatininei serice a scăzut de la $69,66 \pm 18,41 \mu\text{mol/L}$ la $61,78 \pm 12,45 \mu\text{mol/L}$ ($t=4,85$, $p<0,001$), iar după 16 săptămâni de tratament, la $60,19 \pm 10,15 \mu\text{mol/L}$ ($t=5,61$, $p<0,001$). Nivelul creatininei serice în subgrupul HM a fost de $77,62 \pm 18,77 \mu\text{mol/L}$ înainte de tratamentul cu T4, iar după 8 și 16 săptămâni de tratament, nivelul a scăzut la $63,21 \pm 12,41 \mu\text{mol/L}$ ($t=6,34$, $p<0,001$) și, respectiv $61,71 \pm 9,96 \mu\text{mol/L}$ ($t=6,91$, $p<0,001$).

În L1, valorile RFG medii au fost de $100,57 \pm 20,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ înainte de tratament, $109,34 \pm 14,98 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ după 8 săptămâni ($t=-5,17$, $p<0,001$) și $111,06 \pm 12,55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ după 16 săptămâni de tratament cu T4. În subgrupul HM, nivelul RFG a suferit schimbări statistice semnificative și a crescut de la $91,89 \pm 19,80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ la $107,77 \pm 14,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($t=-6,83$, $p<0,001$) și respectiv $109,51 \pm 11,87 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($t=-7,63$, $p<0,001$), după 8 și 16 săptămâni de terapie.

O. Bulur et al. într-un studiu care a inclus 706 pacienți cu hipotiroidie, cu vârsta medie 48 de ani, divizați în 3 grupe, în funcție de nivelul bazal al TSH de asemenea a observat îmbunătățirea funcției renale o dată cu obținerea eutiroidiei, pacienții cu nivelul TSH > 50 au avut cea mai semnificativă scădere a creatininei serice și creștere a RFG [273]. Într-un alt studiu cu 285 pacienți geriatrici, de asemenea divizați în subgrupuri, în funcție de nivelul TSH, a fost stabilită o corelație negativă semnificativă între nivelul TSH și RFG, iar funcția renală s-a îmbunătățit după tratamentul hipotiroidiei [315].

Shin și colab. a evaluat efectul tratamentului cu T4 asupra pacienților cu BCR în stadiul 2-4, după 12 și 24 luni de tratament de substituție, sugerând că T4 scade declinul funcției renale la pacienții cu BCR și HS [337]. La noi în studiu nu au fost găsite diferențe statistic semnificative în nivelul creatininei serice și RFG pe fundal de 4 luni de tratament cu T4 în subgrupul HS. În studiul observațional condus de J V Hennessey et al. nu au fost modificări ale RFG la pacienții cu BCR și HS [338].

Nivelul hs-PCR de asemenea suferă modificări pe fundal de tratament cu levotiroxină [174,178]. Date recente sugerează că CRP are un rol direct în aterogeneză [339]. În prezent, hs-PCR este considerat un marker predictiv pentru infarct miocardic, accident vascular cerebral, boală arterială periferică și moartea subită cardiacă în rândul persoanelor fără patologie CV și ca marker predictiv al mortalității la persoanele cu sindrom metabolic [340,341]. O serie de 10 meta-analize care a inclus 93 de studii a avut ca scop elucidarea impactului hipotiroidiei asupra inflamației sistemice de grad scăzut și stresului oxidativ, prin evaluarea PCR și malondialdehidei (MDA) și evaluarea efectului terapiei de substituție cu levotiroxină asupra acestor indici [178]. Atât HM, cât și HS au avut un efect nefavorabil asupra nivelurilor PCR. Tratamentul cu T4 a arătat un efect benefic asupra nivelurilor PCR, în special în HM [178]. În studiul nostru, pe fundal de 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4 în L1, valoarea hs-PCR medie s-a modificat până la $1,80 \pm 1,24$ mg/L ($t=1,98$, $p=0,053$) și $1,63 \pm 1,10$ mg/L ($t=2,80$, $p=0,007$), în comparație cu $2,20 \pm 1,64$ mg/L până la tratament, ceea ce sugerează o îmbunătățire a inflamației *low-grade* asociate cu terapia hipotiroidiei. Marchiori R. C. et al. de asemenea au observat îmbunătățirea markerilor inflamatori plasmatici (hs-PCR, IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ ș.a.) la pacienții cu HM tratați cu levotiroxină [342].

La noi în studiu, valoarea medie a hs-PCR a rămas mai mare în L1 ($1,63 \pm 1,10$ mg/L), în pofida efectului favorabil al tratamentului, comparativ cu $1,05 \pm 0,52$ mg/L în L0 ($F=7,20$, $p=0,001$).

Pe de altă parte, nivelul PCR la pacienții cu HS tratați cu levotiroxină nu au fost semnificativ diferite de cele ale persoanelor netratate [178]. O.Bilgir et al au evaluat nivelul hs-PCR și fetuinei-A pre- și post- 50 mcg levotiroxină timp de 3 luni, la 32 pacienți cu HS și 30 persoane sănătoase și nu au înregistrat scăderi statistic semnificative ale hs-PCR. Totuși, scăderea fetuinei-A post-tratament a fost semnificativă [343]. Nici în studiul nostru, în subgrupul HS, tratamentul cu T4 nu a generat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în nivelurile de hs-PCR. Cu toate acestea, scăderi semnificative statistic ar putea fi obținute prin creșterea dozei de levotiroxină, care ar scădea în continuare valorile TSH și prin prelungirea duratei tratamentului.

Pe baza studiilor anterioare, în ceea ce privește riscul cardiovascular, indivizii cu niveluri hs-CRP < 1 mg/L sunt considerați la risc scăzut; indivizi cu niveluri între 1-3 mg/L, la risc moderat; și cei cu niveluri > 3 mg/L, cu risc sporit [281]. În studiul nostru, examinând evoluția în timpul tratamentului a nivelului hs-PCR în intervalele <1, 1-3 și >3 mg/L, comparativ între momentul inițial și după 8 și 16 săptămâni, s-a observat că, înainte de începerea tratamentului cu T4, 26,2% dintre persoanele cu hipotiroidie aveau un nivel hs-CRP >3 mg/L. După 8 săptămâni, acest procent a scăzut la 15,4%, iar după 16 săptămâni a ajuns la doar 9,2%.

În ultimele decenii, importanța aprecierii diferitor aspecte ale QoL în evaluarea pacienților cu hipotiroidie este din ce în ce mai actuală, deoarece evaluează subiectiv impactul bolii și a tratamentului acesteia asupra domeniilor fizice, psihologice, sociale și somatice ale funcționării și bunăstării. Aprecierea QoL are o importanță deosebită atunci când un tratament provoacă efecte adverse nedorite, chiar dacă alte *outcome-uri* (de exemplu, supraviețuirea) sunt favorabile [216]. QoL se referă la punctul de vedere al pacienților în ceea ce privește modul în care se simt și ceea ce sunt capabili să facă în viața de zi cu zi. Jorgensen P. consideră că QoL ar putea fi neschimbată la indivizii care au o boală asimptomatică și nu sunt conștienți de aceasta. Este interesant faptul că, într-un studiu populațional mare, hipotiroidia identificat prin screening în timpul studiului nu a fost asociat cu o sănătate precară percepută, în timp ce persoanele care aveau deja *eticheta* diagnosticului de hipotiroidie au raportat o stare de sănătate precară, în ciuda faptului că au fost tratate [344]. Și la noi în studiu, atât pacienții cu HM, cât și cu HS cunoșteau diagnosticul și aveau QoL schimbată, comparativ cu lotul de control, totuși QoL era mai scăzută la persoanele cu HM, comparativ cu HS. Din perspectiva cercetării clinice, QoL este o măsură importantă care completează alți indicatori ai eficacității tratamentului. Un studiu online extins, cu un număr mare de pacienți cu hipotiroidie din Țările de Jos, a arătat deficiențe majore ale calității vieții și ale funcționării zilnice, în ciuda terapiei de substituție cu T4 și a concentrațiilor predominant normale de TSH/ft4. Cele mai proeminente schimbări au fost pentru cogniție și oboseală, dureri musculare și articulare, precum și alte simptome clasice ale hipotiroidiei, ceea ce este în concordanță cu alte studii, care arată persistența oboselii, bunăstare și cogniție reduse, la pacienții cu hipotiroidie tratată [47,247,345,346].

Studiul nostru a arătat de asemenea persistența unor simptome, în pofida tratamentului de substituție – depresivitatea, viața socială la sublotul HS. Medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că unele simptome pot persista și pot perturba QoL, în pofida respectării tratamentului.

În studiul lui Molewijk E. et al., comorbiditățile exprimate prin indexul M3 erau mai frecvente la pacienți decât la grupul control, dar au explicat doar 14% din reducerea QoL la pacienți. Aceasta indică faptul că în majoritate cazurilor, scăderea QoL nu poate fi atribuită

comorbidităților și este cel mai probabil legată de consecințele bolii tiroidiene în sine. Această ipoteză este susținută de constatarea că 84% din simptome au persistat încă de la momentul diagnosticului [247]. Dintre pacienții incluși în acest studiu, mai mult de 70 % prezentau simptome în pofida tratamentului tiroidian și a valorilor sanguine tiroidiene în limite de referință, similar cu alte studii, care au arătat o QoL scăzută la pacienții tratați [259]. Aceasta reprezintă o proporție mult mai mare decât cea raportată în literatură, de 5–15% [4,347]. Procentajul ridicat de pacienți cu simptome persistente în acest studiu ar putea fi atribuit designului de cercetare, bazat pe participarea online și voluntară la sondaj și recrutarea prin intermediul organizațiilor de pacienți, ceea ce ar fi putut conduce la o supra-reprezentare a pacienților cu simptome (*bias de selecție*). Și pacienții din studiul nostru erau persoane tinere, cu vârsta medie de 40 ani, fără comorbidități, dar cu persistența unor simptome pe fundal de tratament. Persistența simptomelor în studiul nostru poate fi explicată prin unii factori socio-economici sau prezența unor probleme nediagnosticate (de exemplu, depresie, anxietate ș.a.).

Luând în considerare numeroasele studii care arată normalizarea profilului hormonal tiroidian, dar menținerea acuzelor la persoanele cu hipotiroidie, se propune continuarea cercetărilor și optimizarea terapiei de substituție tiroidiene (adică combinații îmbunătățite de T4 + T3), utilizarea formulărilor T3 cu eliberare susținută și dezvoltarea de tratamente tiroidiene inovatoare dincolo de terapia de substituție, de ex. reducerea autoimunității tiroidiene, țintirea farmacologică a deiodinazelor sau receptorilor hormonilor tiroidieni sau transplantarea organoidelor/celule stem tiroidiene pentru a restabili semnalizarea tiroidiană la cât mai mulți pacienți cu hipotiroidie [287,346,348,349].

Studiile recente privind satisfacția persoanelor vârstnice cu HS referitor la tratamentul de substituție nu au arătat diferențe majore comparativ cu placebo. Această constatare are implicații importante pentru luarea deciziilor cu privire la inițierea tratamentului cu levotiroxină pentru HS la adulții în vârstă. Ravensberg J. et al. recomandă abținerea de la prescrierea de rutină a levotiroxinei la adulții în vârstă cu SH [350]. Wildisen L et al. au studiat efectul tratamentului cu T4 asupra simptomelor depresive ușoare la persoanele în etate cu HS, cu vârsta medie 74,52 ani pe parcursul a 12 luni și nu a observat schimbări a scorului depresiv [351].

C. B. Slimane et al au studiat corelațiile dintre aspectele QoL și nivelul TSH și au stabilit că, în cazul hipotiroidiei primare bine controlate, scorurile de sănătate mintală și viață socială au corelat negativ cu nivelul TSH. Nivelul TSH < 2,5 mIU/l a fost asociat pozitiv cu o calitate mai bună a vieții. Cu toate acestea, mulți alți factori pot afecta calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie [352]. La noi în studiu s-au identificat corelații între scorul compozit total al QoL și nivelul T3 liber ($r=-,41$, $p=0,001$) și nivelul TSH ($r=.23$, $p=0,009$).

Faptul că pacienții cu hipotiroidie raportează, uneori o calitate a vieții superioară celei din lotul martor poate fi explicată prin câteva mecanisme. Unul dintre acestea este fenomenul de „*response shift*”: după stabilizare sub tratament și ameliorarea simptomelor, pacienții percep îmbunătățirea stării de sănătate mult mai intens decât persoanele sănătoase, care nu au trecut printr-o astfel de schimbare [353]. Suplimentar, asistența medicală continuă aduce un avantaj major. Monitorizarea periodică, accesul ghidat la informație și recomandările primite de la medici le oferă pacienților un sentiment de siguranță. Această interacțiune cu sistemul medical îi stimulează adesea să adopte un stil de viață mai echilibrat. În schimb, grupul de control, deși considerat “sănătos”, se confruntă frecvent cu probleme nediagnosticate. Stresul de la locul de muncă, privarea de somn sau episoadele de anxietate netratate pot influența negativ scorurile de bunăstare ale persoanelor din lotul martor, fără ca acestea să fie eliminate din studii.

În rândul persoanelor cu HS, manifestările sunt subtile, dar cu impact asupra vieții cotidiene [354]. După inițierea terapiei de substituție, beneficiul perceput reflectă, probabil, o evaluare subiectivă mai favorabilă a propriei sănătăți.

Așadar, mulți factori joacă un rol important în aprecierea nivelului de satisfacție și a calității vieții persoanelor cu hipotiroidie. Atât hipotiroidia, ca și patologie, cât și vârsta, sexul, așteptările individuale și modul de comunicare cu medicul curant sunt cele care definesc percepția finală asupra sănătății.

CONCLUZII GENERALE

1. Profilul clinic al hipotiroidiei primare se caracterizează printr-un complex de simptome nespecifice (oboseală, hipohidroză, piele uscată), simptome care reflectă afectarea sferei psihice (scăderea memoriei, modificarea dispoziției) și afectarea sistemului gastrointestinal (constipații).
2. Dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidie indică un profil proaterogen și risc cardiovascular crescut în L1 și în sublotul hipotiroidiei manifeste. Funcția renală este afectată în L1 și în sublotul hipotiroidiei manifeste, cu valori semnificativ mai mari de creatinină serică și valori scăzute ale RFG comparativ cu persoanele sănătoase.
3. Nivelul crescut al hs-PCR la persoanele cu hipotiroidie, atât în hipotiroidia manifestă, cât și în hipotiroidia subclinică, confirmă prezența inflamației sistemice de grad redus. Valori ale hs-PCR care reprezintă un factor de risc cardiovascular crescut (>3 mg/L) au fost determinate doar la pacienții cu hipotiroidie, mai frecvent în hipotiroidia manifestă decât în cea subclinică.
4. Valori semnificativ crescute ale creatinkinazei în hipotiroidia manifestă și corelațiile între creatinkinază, severitatea deficitului tiroidian și funcția renală – creatinina serică și RFG indică un impact complex al hipotiroidiei asupra sistemului muscular și funcției renale. La persoanele cu valori ale CK > 1000 U/L, nivelul hs-PCR a fost < 1 mg/L, ceea ce sugerează mecanisme fiziopatologice distincte, care necesită investigații suplimentare.
5. Tratatamentul cu levotiroxină a avut un impact benefic asupra funcției renale, metabolismului lipidic și tendință de scădere a inflamației *low-grade*, indicând o ameliorare a factorilor de risc cardiovascular asociați hipotiroidiei. Efectele tratamentului au fost mai evidente în hipotiroidia manifestă comparativ cu cea subclinică.
6. Studiarea calității vieții a evidențiat înrăutățirea semnificativă a acesteia la persoanele cu hipotiroidie, în special în ceea ce privește scalele simptome hipotiroidiene, aspect exterior și simptome de gușă. Pe fundal de tratament de substituție cu levotiroxină, s-au îmbunătățit semnificativ toate scalele în L1 și în HM, iar în HS ameliorarea depresivității și a vieții sociale nu a atins semnificația după corecție.
7. Identificarea unui tablou clinic nespecific și heterogen, a unui profil metabolic proaterogen, prezența inflamației sistemice de grad redus, afectarea de organ (funcția renală, mușchi) și a calității vieții, în hipotiroidia de etiologie autoimună la persoanele tinere, justifică o abordare individualizată în managementul maladiei.

RECOMANDĂRI

1. Efectuarea screening-ului factorilor de risc cardiovascular la persoanele tinere cu hipotiroidie, pentru inițierea tratamentului precoce și prevenirea complicațiilor cardiovasculare.
2. Identificarea și monitorizarea inflamației subclinice prin hs-PCR – biomarker al inflamației sistemice de grad scăzut care oferă informații prognostice importante despre riscul cardiovascular, similar cu colesterolul și tensiunea arterială, alături de alți parametri biologici, ar putea fi util pentru stratificarea riscului cardiovascular la persoanele cu hipotiroidie, care ar putea beneficia cel mai mult de intervenții precoce.
3. Determinarea CK trebuie inclusă în evaluarea și monitorizarea pacienților cu hipotiroidie, îndeosebi în forma manifestă, cu sau fără simptome musculare, pentru a detecta precoce afectarea musculară severă. Corelațiile CK cu severitatea deficitului tiroidian și cu funcția renală impun un management integrat, cu monitorizarea concomitentă a funcției renale.
4. Aprecierea calității vieții persoanelor cu hipotiroidie, utilizând chestionarul ThyPRO-39, pentru identificarea unor simptome nespecifice persistente, care pot trece neobservate în cadrul evaluării clinice standard, reprezintă un instrument valoros care ajută la personalizarea tratamentului și la optimizarea îngrijirii persoanelor cu hipotiroidie autoimună, oferind o perspectivă detaliată a impactului bolii asupra vieții cotidiene.
5. Monitorizarea pe termen mai lung a pacienților cu hipotiroidie autoimună cu adoptarea unei abordări individualizate dincolo de normalizarea TSH și furnizarea unei informații de calitate, centrate pe pacient, pentru creșterea satisfacției față de tratament și îmbunătățirea calității vieții.

BIBLIOGRAFIE

1. Wang Y, Sun Y, Yang B, Wang Q, Kuang H. The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism. *Neuropeptides*. 2023;97:102308. doi:10.1016/j.npep.2022.
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:301–16. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
3. Vudu L. Particularitățile clinice, metabolice, și neuro-psihice la bolnavii cu hipotiroidie primară. *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale*. 2015;3:158–61.
4. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* (London, England). 2017;390:1550–62. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
5. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:923–31. doi:10.1210/jc.2013-2409.
6. **Vudu S.** Epidemiology of primary hypothyroidism in the Republic of Moldova. In: *Endocrine Abstracts* [Internet]. BioScientifica; 2024. Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0099/ea0099p582> doi:10.1530/ENDOABS.99.P582
7. McLeod DSA, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in Rates of Autoimmune Thyroid Disease by Race/Ethnicity in US Military Personnel. *JAMA*. 2014;311:1563–5. doi:10.1001/jama.2013.285606
8. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Prim*. 2022;8:30. doi:10.1038/s41572-022-00357-7
9. Yoo WS, Chung HK. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Endocrinol Metab* (Seoul, Korea). 2021;36:500–13. doi:10.3803/EnM.2021.1066.
10. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1781–96. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.045.
11. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*. 2019;36:47–58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8.
12. Ramírez Stieben LA, Pustilnik E, Feldman R, et al. Optimal levothyroxine dose to achieve euthyroidism in patients with primary hypothyroidism: analysis according to etiology. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2022;79:353–7. doi:10.31053/1853.0605.v79.n4.35157.
13. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet* (London, England). 2024;404:1347–64. doi:10.1016/S0140-6736(24)01614-3.
14. Rönnbäck C, Hansson E. The Importance and Control of Low-Grade Inflammation Due to Damage of Cellular Barrier Systems That May Lead to Systemic Inflammation. *Front Neurol*. 2019;10:533. doi:10.3389/fneur.2019.00533.
15. Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2020;11:543. doi:10.3389/fendo.2020.00543.
16. Abdoli A, Taghipour A, Pirestani M, et al. Infections, inflammation, and risk of neuropsychiatric disorders: the neglected role of “co-infection”. *Heliyon*. 2020;6:e05645. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05645.
17. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:131. doi:10.1038/s41392-022-00955-7.
18. Hannawi S, Hannawi H, Al Salmi I. Cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Hypertens Res*. 2020;43:982–4. doi:10.1038/s41440-020-0483-4
19. Papadopoulou AM, Bakogiannis N, Skrapari I, Moris D, Bakoyiannis C. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020;34:3127–36. doi:10.21873/invivo.12147.
20. Alomair BM, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. Increased thyroid stimulating

- hormone (TSH) as a possible risk factor for atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Thyroid Res.* 2024;17:13. doi:10.1186/s13044-024-00199-3.
21. Ma Y, Wu S, Lai J, et al. Exploring the comorbidity mechanisms between atherosclerosis and hashimoto's thyroiditis based on microarray and single-cell sequencing analysis. *Sci Rep.* 2025;15:1792. doi:10.1038/s41598-025-85112-0.
 22. Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, et al. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. *Circ Res.* 2017;121:1392–400. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311603.
 23. Lai R, Yin B, Feng Z, Deng X, Lv X, Zhong Y, et al. The causal relationship between 41 inflammatory cytokines and hypothyroidism: bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1332383. doi:10.3389/fendo.2023.1332383.
 24. Mahran ZG, Osman SM, Abdelmawgod A, Makhlouf NA, Hassan EA, Moustafa EF. Influence of levothyroxine replacement on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and dyslipidemia in subclinical hypothyroidism: insights from a randomized controlled study. *Egypt J Intern Med.* 2025;37:29. doi:10.1186/s43162-025-00415-y
 25. Kotak PS, Kadam A, Acharya S, Kumar S, Varma A. Beyond the Thyroid: A Narrative Review of Extra-thyroidal Manifestations in Hashimoto's Disease. *Cureus.* 2024;16:e71126. doi:10.7759/cureus.71126.
 26. Thatipamala P, Noel JE, Orloff L. Quality of Life After Thyroidectomy for Hashimoto Disease in Patients With Persistent Symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2022;101:NP299–304. doi:10.1177/0145561320967332.
 27. Johansson B, Holmberg M, Skau S, et al. The relationship between mental fatigue, depression, and cognition in Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2023;12. doi:10.1530/ETJ-23-0040.
 28. Hirtz R, Keesen A, Hölling H, et al. No Effect of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Health-Related Quality of Life and Mental Health in Children and Adolescents: Results From a Nationwide Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:454. doi:10.3389/fendo.2020.00454.
 29. Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, et al. Health-Related Quality of Life in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women and Women without Hypothyroidism: A Case-Control Study. *J Clin Med.* 2020;9. doi:10.3390/jcm9123864.
 30. Kollerits E, Zsila Á, Matuszka B. Quality of life, social support, and adherence in female patients with thyroid disorders. *BMC Womens Health.* 2023;23:567. doi:10.1186/s12905-023-02718-0.
 31. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. *Thyroid®.* 2016;27:156–66. doi:10.1089/thy.2016.0353
 32. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102649. doi:10.1016/J.AUTREV.2020.102649.
 33. Chen J, Zhang L, Zhang X. Overall, sex-and race/ethnicity-specific prevalence of thyroid dysfunction in US adolescents aged 12-18 years. *Front public Heal.* 2024;12:1366485. doi:10.3389/fpubh.2024.1366485.
 34. Wyne KL, Nair L, Schneiderman CP, et al. Hypothyroidism Prevalence in the United States: A Retrospective Study Combining National Health and Nutrition Examination Survey and Claims Data, 2009-2019. *J Endocr Soc.* 2022;7:bvac172. doi:10.1210/jeendo/bvac172.
 35. Nabhan F, Porter K, Kloos RT. Predicting hypothyroidism from the Whickham Survey. *Clinical endocrinology. England;* 2013. p. 478. doi:10.1111/cen.12022.
 36. Benseñor IM, Janovsky CCPS, Goulart AC, et al. Incidence of TPOAb over a 4-year follow-up period: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-

- Brasil). *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65:832–40. doi:10.20945/2359-3997000000422.
37. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging.* 2012;7:97–111. doi:10.2147/CIA.S23966.
 38. Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. *JAMA.* 2019;322:1961–2. doi:10.1001/jama.2019.14728.
 39. Zúñiga D, Balasubramanian S, Mehmood KT, et al. Hypothyroidism and Cardiovascular Disease: A Review. *Cureus.* 2024;16:e52512. doi:10.7759/cureus.52512.
 40. Kjaergaard AD, Marouli E, Papadopoulou A, Deloukas P, Kuś A, Sterenborg R, et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function. *Eur J Epidemiol [Internet].* 2021;36:335–44. Available from: <https://www.jstor.org/stable/48764464>
 41. Kaur J, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. In: *Treasure Island (FL);* 2025..
 42. **Vudu S**, PETERSCHI (Parpauț) C, Vudu L, Zota L. Mecanismele etiopatogenetice implicate în dezvoltarea tiroditei autoimune: sinteză narativă de literatură. *Rev Științe ale Sănătății din Mold.* 2018;17:68–74.
 43. Фурдуй Т, Вуду Л, Чокина В, Фурдуй В, Вуду С, et al. Гормоны как индукторы и регуляторы метаболических, пролиферативных и физиологических процессов, определяющих состояние здоровья. *Bul Acad Științe a Mold Științele vieții.* 2011;315:4–15.
 44. Xia T, Zhang X, Wang Y, Deng D. Effect of maternal hypothyroidism during pregnancy on insulin resistance, lipid accumulation, and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of fetal rats. *Biosci Rep.* 2018;38. doi:10.1042/BSR20171731.
 45. Kim HK, Song J. Hypothyroidism and Diabetes-Related Dementia: Focused on Neuronal Dysfunction, Insulin Resistance, and Dyslipidemia. *Int J Mol Sci.* 2022;23. doi:10.3390/ijms23062982.
 46. Zamwar UM, Muneshwar KN. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Cureus.* 2023;15:e46241. doi:10.7759/cureus.46241.
 47. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2021;103:605–13..
 48. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med.* 2016;129:1082–92. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.013.
 49. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:593–602. doi:10.1530/EJE-14-0481.
 50. Bushra H, Rashid M. Clearing the Skepticism about Subclinical Hypothyroidism: Is It Beneficial to Treat Patients with Thyroid-Stimulating Hormone >4.5 and <10 mIU/L? *Avicenna J Med.* 2024;14:137–45. doi:10.1055/s-0044-1788040.
 51. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019;322:153–60. doi:10.1001/jama.2019.9052.
 52. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas).* 2020;56. doi:10.3390/medicina56010040.
 53. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, et al. Association of Hypothyroidism and Mortality in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:2068–80. doi:10.1210/clinem/dgz186
 54. Gong N, Gao C, Chen X, Fang Y, Tian L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab.* 2019;51:691–702. doi:10.1055/a-1018-9564.
 55. Studen KB, Gaberscek S, Zaletel K, Blinc A, Sabovic M, Schernthaner GH, et al. Thyroid Disorders and Peripheral Arterial Disease. *Current Vascular Pharmacology [Internet].* 2024. p. 36–40. Available from: <http://www.eurekaselect.com/article/136085> doi:<http://dx.doi.org/10.2174/0115701611271284231105063148>

56. Chen X, Gao C, Gong N, Wang Y, Tian L. The Change of Left Ventricular Function in Rats with Subclinical Hypothyroid and the Effects of Thyroxine Replacement. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:8682765. doi:<https://doi.org/10.1155/2018/8682765>
57. Airaksinen J, Komulainen K, García-Velázquez R, et al. Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Compr Psychiatry*. 2021;109:152253. doi:10.1016/j.comppsy.2021.152253
58. Pyun JM, Park YH, Kim S. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2022;88:757–62. doi:10.3233/JAD-220302.
59. Teng Z, Feng J, Lv P. Subclinical Hypothyroidism is Associated with Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:303–10. doi:10.2147/NDT.S401020.
60. Jonklaas J. Hypothyroidism, lipids, and lipidomics. *Endocrine*. 2024;84:293–300. doi:10.1007/s12020-023-03420-9.
61. Tarboush F, Alsultan M, Alourfi Z. The correlation of lipid profile with subclinical and overt hypothyroidism: A cross-sectional study from Syria. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e34959. doi:10.1097/MD.00000000000034959.
62. Alamdari S, Amouzegar A, Tohidi M, et al. Hypothyroidism and lipid levels in a community based study (TTS). *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14:e22827. doi:10.5812/ijem.22827
63. Şeremet A, **Vudu S**, Uzun T, et al. The prevalence of dyslipidemia in the population of the Republic of Moldova (preliminary data). *Bull Acad Sci Mold Med Sci*. 2024;78:248–52. doi:10.52692/1857-0011.2024.1-78.30
64. **Vudu S**. Lipid profile in subclinical and overt hypothyroidism. *Endocr Abstr*. 2024;102. doi:10.1530/endoabs.102.106
65. Su X, Chen X, Peng H, Song J, Wang B, Wu X. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J basic Med Sci*. 2022;22:326–39. doi:10.17305/bjbm.2021.6606.
66. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones (Athens)*. 2002;1:218–23. doi:10.14310/horm.2002.1170.
67. Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. doi:10.3390/ijerph18189434
68. Isailă OM, Stoian VE, Fulga I, Piraianu AI, Hostiuc S. The Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Carotid Intima-Media Thickness as a Potential Marker of Cardiovascular Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2024. doi:10.3390/jcdd11040098
69. Zha K, Zuo C, Wang A, et al. LDL in patients with subclinical hypothyroidism shows increased lipid peroxidation. *Lipids Health Dis*. 2015;14:95. doi:10.1186/s12944-015-0092-4
70. Liu H, Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocr Connect*. 2022;11. doi:10.1530/EC-21-0002.
71. Aranda A. Thyroid Hormone Action by Genomic and Nongenomic Molecular Mechanisms. *Methods Mol Biol*. 2025;2876:17–34. doi:10.1007/978-1-0716-4252-8_2.
72. Sun X, Sun Y, Li WC, et al. Association of thyroid-stimulating hormone and cardiovascular risk factors. *Intern Med*. 2015;54:2537–44. doi:10.2169/internalmedicine.54.4514.
73. Kuefner MS, Deng X, Stephenson EJ, Pham K, Park EA. Secretory phospholipase A2 group IIA enhances the metabolic rate and increases glucose utilization in response to thyroid hormone. *FASEB J*. 2019;33:738–49. doi:<https://doi.org/10.1096/fj.201800711R>
74. Meeks KAC, Bentley AR, Agyemang C, et al. Ancestral and environmental patterns in the association between triglycerides and other cardiometabolic risk factors. *eBioMedicine*. 2023;91:104548. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104548>

75. Wu K, Zhou Y, Ke S, et al. Lifestyle is associated with thyroid function in subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2021;21:112. doi:10.1186/s12902-021-00772-z
76. Duñabeitia I, González-Devesa D, Varela-Martínez S, Diz-Gómez JC, Ayán-Pérez C. Effect of physical exercise in people with hypothyroidism: systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2023;83:523–32. doi:10.1080/00365513.2023.2286651.
77. Zhang C, Wang H, Li Y, Wang X, Han Y, Gao X, et al. Association between the triglyceride-glucose index and thyroid disorders: a cross-sectional survey and Mendelian randomization analysis. *Endocrine.* 2024;86:173–85. doi:10.1007/s12020-024-03858-5.
78. Xu Q, Wang Y, Shen X, Zhang Y, Fan Q, Zhang W. The Effect of Subclinical Hypothyroidism on Coagulation and fibrinolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.861746
79. Han Y, Wang C, Zhang L, Zhu J, Zhu M, Li Y, et al. Menopausal Impact on the Association Between Thyroid Dysfunction and Lipid Profiles: A Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.853889
80. Ferrandino G, Kaspari RR, Spadaro O, et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra- and extrahepatic mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:E9172—E9180. doi:10.1073/pnas.1707797114
81. Kaftan AN, Naser FH, Enaya MA. Changes of Certain Metabolic and Cardiovascular Markers Fructosamine, H-FABP and Lipoprotein (a) in Patients with Hypothyroidism. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2021;75:11–5. doi:10.5455/medarh.2021.75.11-15.
82. Kim HI, Kim TH, Kim H, Kim SW, Hahm JR, Chung JH. Dyslipidemia Is a Risk Factor for Hypothyroidism in Women: A Longitudinal Cohort Study from South Korea. *Thyroid®.* 2023;33:100–8. doi:10.1089/thy.2022.0216
83. Burgos JR, Iresjö BM, Wärnåker S, Smedh U. Presence of TSH receptors in discrete areas of the hypothalamus and caudal brainstem with relevance for feeding controls-Support for functional significance. *Brain Res.* 2016;1642:278–86. doi:10.1016/j.brainres.2016.04.007.
84. Lonardo A, Ballestri S, Mantovani A, et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2019;51:462–70. doi:10.1016/j.dld.2018.12.014.
85. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:885–99. doi:10.1007/s40618-020-01208-6.
86. Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8102–9. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8102.
87. Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 2012;57:150–6. doi:10.1016/j.jhep.2012.02.027.
88. Zhou XD, Cai J, Targher G, Byrne CD, Shapiro MD, Sung KC, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:270. doi:10.1186/s12933-022-01697-0.
89. Stoica RA, Ancuceanu R, Costache A, Ștefan SD, Stoian AP, Guja C, et al. Subclinical hypothyroidism has no association with insulin resistance indices in adult females: A case-control study. *Exp Ther Med.* 2021;22:1033. doi:10.3892/etm.2021.10465.
90. Roa Dueñas OH, Van der Burgh AC, Ittermann T, Ligthart S, Ikram MA, Peeters R, et al. Thyroid Function and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:1789–98. doi:10.1210/clinem/dgac006.
91. Ahirwar AK, Singh A, Jain A, et al. Role of Sub Clinical Hypothyroidism in Association with Adiponectin Levels Causing Insulin Resistance in Metabolic Syndrome: A Case Control Study. *Tokai J Exp Clin Med.* 2017;42:96–103.
92. Ahirwar AK, Singh A, Jain A, Patra SK, Goswami B, Bhatnagar MK, et al. Raised TSH is

- associated with endothelial dysfunction in Metabolic Syndrome: A case control study. *Rom J Intern Med*. 2017;55:212–21. doi:10.1515/rjim-2017-0023.
93. Vudu L. Hipotiroidia primară (aspecte clinico-patogenice, diagnostice și terapeutice). Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”; 2017. 192 p.
 94. Janovsky CC, Meneghini V, Tebar W, et al. Branched-Chain Amino Acids, Alanine, and Thyroid Function: A Cross-Sectional, Nuclear Magnetic Resonance (NMR)-Based Approach from ELSA-Brasil. *Metabolites*. 2024. doi:10.3390/metabo14080437
 95. Bayraktar M, Eren MA, Bayraktar N. Examination of the plasma amino acid profiles in Hashimoto’s thyroiditis patients. *J Med Dent Investig*. 2024;5 SE-Or:e240354. doi:10.5577/jomdi.e240354
 96. Radu L, Groppa L, Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016;120:244–51.
 97. Ogawa-Wong A, Carmody C, Le K, et al. Modulation of Deiodinase Types 2 and 3 during Skeletal Muscle Regeneration. *Metabolites*. 2022. doi:10.3390/metabo12070612
 98. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. The Mysterious Universe of the TSH Receptor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:944715. doi:10.3389/fendo.2022.944715.
 99. Raij T, Raij K. Association between fatigue, peripheral serotonin, and L-carnitine in hypothyroidism and in chronic fatigue syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15. doi:10.3389/fendo.2024.1358404
 100. Takagi Y, Yasuhara T, Gomi K. [Creatine kinase and its isozymes]. *Rinsho Byori*. 2001;Suppl 116:52–61..
 101. Beyer IW, Karmali R, Demeester-Mirkin N, Cogan E, Fuss MJ. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 1998;8:1029–31. doi:10.1089/thy.1998.8.1029.
 102. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Management of endocrine disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:R15–20. doi:10.1530/EJE-16-0493.
 103. Chen J. Is there a causal relationship between hypothyroidism and hyponatremia? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023;14:20420188231180984. doi:10.1177/20420188231180983.
 104. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:131–44. doi:10.1007/s11154-016-9395-7
 105. Narasaki Y, Sohn P, Rhee CM. The Interplay Between Thyroid Dysfunction and Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2021;41:133–43. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.03.008.
 106. Rhee CM. The interaction between thyroid and kidney disease: an overview of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23:407–15. doi:10.1097/MED.0000000000000275.
 107. Mariani LH, Berns JS. The Renal Manifestations of Thyroid Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:22–6. doi:10.1681/ASN.2010070766.
 108. You AS, Kalantar-Zadeh K, Brent GA, et al. Impact of Thyroid Status on Incident Kidney Dysfunction and Chronic Kidney Disease Progression in a Nationally Representative Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2024;99:39–56. doi:10.1016/j.mayocp.2023.08.028.
 109. Iwazu Y, Kotani K, Sugase T, Nagata D, Yamada T. Relationship of Thyroid Function with Renal Hemodynamics and Cholesterol Metabolism in Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study. *Metabolites*. 2024;14. doi:10.3390/metabo14020111.
 110. Schultheiss UT, Daya N, Grams ME, et al. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2017;32:1874–81. doi:10.1093/ndt/gfw301.
 111. Ellervik C, Mora S, Ridker PM, Chasman DI. Hypothyroidism and Kidney Function: A Mendelian Randomization Study. *Thyroid*. 2020;30:365–79. doi:10.1089/thy.2019.0167.
 112. **Vudu S.** A case of Hashimoto thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis.

- Endocr Abstr. 2021;75. doi:10.1530/ENDOABS.75.T03
113. Kim HJ, Park SJ, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH. Subclinical thyroid dysfunction and chronic kidney disease: a nationwide population-based study. *BMC Nephrol.* 2023;24:64. doi:10.1186/s12882-023-03111-7.
 114. Chang YC, Chang CH, Yeh YC, Chuang LM, Tu YK. Subclinical and overt hypothyroidism is associated with reduced glomerular filtration rate and proteinuria: a large cross-sectional population study. *Sci Rep.* 2018;8:2031. doi:10.1038/s41598-018-19693-4.
 115. Patil VP, Shilpasree AS, Patil VS, et al. Evaluation of renal function in subclinical hypothyroidism. *J Lab Physicians.* 2018;10:50–5. doi:10.4103/JLP.JLP_67_17.
 116. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:39–55. doi:10.1038/nrcardio.2016.174.
 117. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e1920745–e1920745. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20745
 118. Paschou SA, Bletsas E, Stampouloglou PK, et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine.* 2022;75:672–83. doi:10.1007/s12020-022-02982-4.
 119. Soetedjo NNM, Agustini D, Permana H. The impact of thyroid disorder on cardiovascular disease: Unraveling the connection and implications for patient care. *Int J Cardiol Hear Vasc.* 2024;55:101536. doi:10.1016/j.ijcha.2024.101536.
 120. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Oussalah A, Zuily S, Rosenberg I. Hyperhomocysteinemia in Cardiovascular Diseases: Revisiting Observational Studies and Clinical Trials. *Thromb Haemost.* 2023;123:270–82. doi:10.1055/a-1952-1946.
 121. Yao K, Zhao T, Zeng L, et al. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep.* 2018;8:4579. doi:10.1038/s41598-018-22897-3
 122. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:259–69. doi:10.1038/nrendo.2018.10
 123. Song X, Zhu Y, Dai Z, et al. Correlation of GLUT1 and GLUT4 with prognosis of patients with hypothyroidism and cardiac insufficiency. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10:585–92..
 124. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost.* 2018;16:634–45. doi:10.1111/jth.13970.
 125. Hall JE., Hall ME. Thyroid Metabolic Hormones. In: Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th editi. Elsevier; 2021. p. 941–53.
 126. Teixeira P de FDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820917869. doi:10.1177/2042018820917869.
 127. Bell A, Gagnon A, Sorisky A. TSH stimulates IL-6 secretion from adipocytes in culture. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* United States; 2003. p. e65-6. doi:10.1161/01.ATV.0000102520.84030.A1 PubMed PMID: 14672881.
 128. Stamatouli A, Bedoya P, Yavuz S. Hypothyroidism: Cardiovascular Endpoints of Thyroid Hormone Replacement. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:888. doi:10.3389/fendo.2019.00888.
 129. Jiang F, Wang H, Bao S, et al. Thyrotropin Regulates eNOS Expression in the Endothelium by PGRN Through Akt Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9. doi:10.3389/fendo.2018.00353
 130. Barreiro Arcos ML. Role of thyroid hormones-induced oxidative stress on cardiovascular physiology. *Biochim Biophys acta Gen Subj.* 2022;1866:130239. doi:10.1016/j.bbagen.2022.130239.
 131. Aranda A. MicroRNAs and thyroid hormone action. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111175. doi:https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111175

132. Yamakawa H, Kato TS, Noh JY, et al. Thyroid Hormone Plays an Important Role in Cardiac Function: From Bench to Bedside. *Front Physiol.* 2021;12:606931. doi:10.3389/fphys.2021.606931.
133. Jun JE, Kim TH, Kim SW, et al. The association between TSH and thyroid hormones in the normal or subclinical dysfunction range with left ventricular diastolic dysfunction. *Sci Rep.* 2024;14:15169. doi:10.1038/s41598-024-66096-9.
134. Giammanco M, Di Liegro CM, Schiera G, Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. doi:10.3390/ijms21114140
135. da Silveira ALB, Seara FAC, Lustrino D, et al. Thyroid hormone induces restrictive cardiomyopathy in β 1-adrenoceptor knockout mice. *Can J Physiol Pharmacol.* 2023;101:620–9. doi:10.1139/cjpp-2023-0153
136. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2017;38:17–24. doi:10.1016/j.ejim.2016.12.015
137. Eagan D, Spencer-Bonilla G, Maraka S, Aggarwal M, Singh Ospina N. Management of Hypothyroidism in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Medicina (Kaunas).* 2020;56. doi:10.3390/medicina56050214.
138. Larsson SC, Allara E, Mason AM, et al. Thyroid Function and Dysfunction in Relation to 16 Cardiovascular Diseases. *Circ Genomic Precis Med.* 2019;12:e002468. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002468.
139. Mahzari MM, Alserehi AH, Almutairi SA, et al. Hypothyroidism and the risk of coronary artery disease in Saudi patients. *J Family Community Med.* 2022;29:34–40. doi:10.4103/jfcm.jfcm_368_21.
140. Wang Y, Liu C, Liu L, et al. Association of Elevated Thyroid Stimulating Hormone with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Its Mortality in Elderly Community-Dwelling Chinese. *Clin Interv Aging.* 2022;17:1139–50. doi:10.2147/CIA.S368219.
141. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e005266. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266.
142. Ding X, Zhao Y, Zhu CY, Wet al. The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: an update meta-analysis of observational studies. *Endocr J.* 2021;68:1043–56. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0796.
143. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2014;29:791–800. doi:10.1007/s10654-014-9946-8.
144. Rhee CM. Thyroid disease in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28:621–30. doi:10.1097/MNH.0000000000000542.
145. Hassan A, Altamirano-Ufion A, Zulfikar B, Boddu P. Sub-Clinical Hypothyroidism and Its Association With Increased Cardiovascular Mortality: Call for Action. *Cardiol Res.* 2017;8:31–5. doi:10.14740/cr524w.
146. Pearce SHS, Razvi S, Yadegarfar ME, et al. Serum Thyroid Function, Mortality and Disability in Advanced Old Age: The Newcastle 85+ Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4385–94. doi:10.1210/jc.2016-1935.
147. Yang ZQ, Ma XT, Shao QY, et al. Predictive Value of Free Triiodothyronine in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23:230. doi:10.31083/j.rcm2307230.
148. Jabbar A, Ingoe L, Thomas H, et al. Prevalence, predictors and outcomes of thyroid dysfunction in patients with acute myocardial infarction: the ThyAMI-1 study. *J Endocrinol Invest.* 2021;44:1209–18. doi:10.1007/s40618-020-01408-0.
149. Al Helali S, Hanif MA, Alshugair N, et al. Associations Between Hypothyroidism and

- Subclinical Atherosclerosis Among Male and Female Patients Without Clinical Disease Referred to Computed Tomography. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2023;29:935–41. doi:10.1016/j.eprac.2023.08.012.
150. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med*. 2017;15:21. doi:10.1186/s12916-017-0777-9.
 151. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:232–8. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02088.x.
 152. Rajendran A, Minhas AS, Kazzi B, et al. Sex-specific differences in cardiovascular risk factors and implications for cardiovascular disease prevention in women. *Atherosclerosis*. 2023;384:117269. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117269.
 153. He J, Zhu Z, Bundy JD, Dorans KS, Chen J, Hamm LL. Trends in Cardiovascular Risk Factors in US Adults by Race and Ethnicity and Socioeconomic Status, 1999–2018. *JAMA*. 2021;326:1286–98. doi:10.1001/jama.2021.15187.
 154. Ellervik C, Mora S, Kuś A, et al. Effects of Thyroid Function on Hemostasis, Coagulation, and Fibrinolysis: A Mendelian Randomization Study. *Thyroid*. 2021;31:1305–15. doi:10.1089/thy.2021.0055.
 155. Cayrol F, Sterle HA, Díaz Flaqué MC, Barreiro Arcos ML, Cremaschi GA. Non-genomic Actions of Thyroid Hormones Regulate the Growth and Angiogenesis of T Cell Lymphomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00063
 156. Saric MS, Jurasic MJ, Budincevic H, et al. The role of thyroid hormones in carotid arterial wall remodeling in women. *Rom J Intern Med*. 2022;60:24–33. doi:10.2478/rjim-2021-0028.
 157. Heidland A, Klassen A, Rutkowski P, Bahner U. The contribution of Rudolf Virchow to the concept of inflammation: what is still of importance? *J Nephrol*. 2006;19 Suppl 1:S102-9.
 158. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int Immunopharmacol*. 2018;59:391–412. doi:10.1016/j.intimp.2018.03.002.
 159. Silva CR, Saraiva AL, Rossato MF, Trevisan G, Oliveira SM. What do we know about Toll-Like Receptors Involvement in Gout Arthritis? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23:446–57. doi:10.2174/1871530322666220523145728.
 160. Fu J, Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:301–16. doi:10.1146/annurev-immunol-081022-021207.
 161. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542:177–85. doi:10.1038/nature21363.
 162. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2017;31:1787–91. doi:10.1096/fj.201601326R.
 163. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Dis (Basel, Switzerland)*. 2023;11. doi:10.3390/diseases11040132.
 164. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22. doi:10.3390/ijms22073789.
 165. Hein M, Wacquier B, Conenna M, Lanquart JP, Point C. Impact of Intermittent Hypoxia Related to Obstructive Sleep Apnoea Syndrome on Low-Grade Inflammation in Hypertensive Patients: Potential Implications for Cardiovascular Risk. *Life (Basel, Switzerland)*. 2024;14. doi:10.3390/life14050592.
 166. Salinger JM, Whisman MA. Marital dissolution, marital discord, and C-reactive protein: Results from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Heal Psychol Off J Div Heal Psychol Am Psychol Assoc*. 2021;40:459–67. doi:10.1037/hea0001083.
 167. Tang Y, Fung E, Xu A, Lan HY. C-reactive protein and ageing. *Clin Exp Pharmacol*

- Physiol. 2017;44:9–14. doi:<https://doi.org/10.1111/1440-1681.12758>
168. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell*. 2014;54:281–8. doi:10.1016/j.molcel.2014.03.030.
 169. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*. 2015;517:293–301. doi:10.1038/nature14189.
 170. Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*. 2016;529:326–35. doi:10.1038/nature17041.
 171. Chen X, Shi C, He M, Xiong S, Xia X. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:352. doi:10.1038/s41392-023-01570-w.
 172. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019;365:l2006. doi:10.1136/bmj.l2006.
 173. Giglio RV, Pantea Stoian A, Al-Rasadi K, et al. Novel Therapeutical Approaches to Managing Atherosclerotic Risk. *Int J Mol Sci*. 2021;22. doi:10.3390/ijms22094633.
 174. **Vudu S**, Behnke A. C-reactive Protein Levels in Patients With Autoimmune Hypothyroidism Before and After Levothyroxine Treatment. *Cureus*. 2023;15:e50848. doi:10.7759/cureus.50848.
 175. Nie X, Shen Y, Ma X, et al. Associations Between Thyroid Hormones and Glycated Albumin in Euthyroid and Subclinical Hypothyroid Individuals: Results of an Observational Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:915–23. doi:10.2147/DMSO.S236698.
 176. AlAnazi FH, Al-Kuraishy HM, Alexiou A, et al. Primary Hypothyroidism and Alzheimer's Disease: A Tale of Two. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43:3405–16. doi:10.1007/s10571-023-01392-y.
 177. Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin T, Cantürk Z, Tarkun İ. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2011;58:349–54. doi:10.1507/endocrj.k10e-333.
 178. Tellechea ML. Meta-analytic evidence for increased low-grade systemic inflammation and oxidative stress in hypothyroid patients. Can levothyroxine replacement therapy mitigate the burden? *Endocrine*. 2021;72:62–71. doi:10.1007/S12020-020-02484-1/METRICS.
 179. Yurtdaş M, Asoğlu R, Özaydın A, Doğan Z. Lymphocyte to monocyte ratio may predict increased carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;77:133–42. doi:10.3233/CH-200820.
 180. Kasimir-Bauer S, Karaaslan E, Hars O, Hoffmann O, Kimmig R. In Early Breast Cancer, the Ratios of Neutrophils, Platelets and Monocytes to Lymphocytes Significantly Correlate with the Presence of Subsets of Circulating Tumor Cells but Not with Disseminated Tumor Cells. *Cancers (Basel)*. 2022;14. doi:10.3390/cancers14143299.
 181. Erge E, Kiziltunc C, Balci SB, et al. A Novel Inflammatory Marker for the Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis: Platelet-Count-to-Lymphocyte-Count Ratio. *Dis (Basel, Switzerland)*. 2023;11. doi:10.3390/diseases11010015.
 182. Yang C, Lu M, Chen W, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques. *J Exp Med*. 2019;216:1182–98. doi:10.1084/jem.20181473.
 183. Cristina R, Gheorghe C, Stela V, et al. Assessment of the link between cardiac autonomic neuropathy and thyroid function. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. Chișinău: "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy; 2022. p. 170–170.
 184. Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8. doi:10.3390/biom8030080.
 185. Milani AT, Khadem-Ansari MH, Rasmi Y. Effects of thyroid-stimulating hormone on adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines secretion in human umbilical vein

- endothelial cells. *Res Pharm Sci.* 2018;13:546–56. doi:10.4103/1735-5362.245966.
186. Zhang Y, Feng L. Thyroid-Stimulating Hormone Inhibits Insulin Receptor Substrate-1 Expression and Tyrosyl Phosphorylation in 3T3-L1 Adipocytes by Increasing NF- κ B DNA-Binding Activity. *Dis Markers.* 2022;2022:7553670. doi:10.1155/2022/7553670.
 187. Krause G, Eckstein A, Schüle R. Modulating TSH Receptor Signaling for Therapeutic Benefit. *Eur Thyroid J.* 2020;9:66–77. doi:10.1159/000511871 PubMed PMID: 33511087.
 188. Zhou J, Sinha RA, Yen PM. The roles of autophagy and thyroid hormone in the pathogenesis and treatment of NAFLD. *Hepatoma Res.* 2021;7:72. doi:10.20517/2394-5079.2021.82.
 189. Adamczewski Z, Stasiółek M, Zygmunt A, Śliwka PW, Wieczorek-Szukała K, Lewiński A. Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone Increases the Percentages of Natural Killer T Cells and B Lymphocytes in Human Peripheral Blood In Vivo. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:543845. doi:10.3389/fendo.2020.543845.
 190. Grootaert MOJ, Roth L, Schrijvers DM, De Meyer GRY, Martinet W. Defective Autophagy in Atherosclerosis: To Die or to Senesce? *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7687083. doi:10.1155/2018/7687083.
 191. Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Yamada M, Nagayama Y. Hormonal Regulation of Autophagy in Thyroid PCCL3 Cells and the Thyroids of Male Mice. *J Endocr Soc.* 2020;4:bvaa054. doi:10.1210/jendso/bvaa054.
 192. Mishra J, Vishwakarma J, Malik R, et al. Hypothyroidism Induces Interleukin-1-Dependent Autophagy Mechanism as a Key Mediator of Hippocampal Neuronal Apoptosis and Cognitive Decline in Postnatal Rats. *Mol Neurobiol.* 2021;58:1196–211. doi:10.1007/s12035-020-02178-9.
 193. Şener YZ, Okşul M, Hekimsoy V. Factors Related with Both Atherosclerosis and Homocysteine Levels. *Acta Cardiol Sin.* 2019;35:662. doi:10.6515/ACS.201911_35(6).20190108C.
 194. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020;12:1179573520962230. doi:10.1177/1179573520962230.
 195. Xu R, Huang F, Wang Y, Liu Q, Lv Y, Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep.* 2020;10:17401. doi:10.1038/s41598-020-74596-7.
 196. Malik A, Zaman A, Izhar K IY. Correlation of Thyroid Stimulating Hormone with Homocysteine and Lipid Profile in Hypothyroidism. *J Liaq Uni Med Heal Sci [Internet].* 2018;17:147-51.
 197. Marta Afonso , Celestino Neves , João Sérgio Neves et al. Insulin resistance, lipid profile and low-grade inflammation in Hashimoto thyroiditis. . *Endocr Abstr.* 2020;70:AEP911. doi:doi: 10.1530/endoabs.70.AEP911
 198. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine.* 2019;66:18–26. doi:10.1007/s12020-019-02023-7.
 199. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Lessons from Randomised Clinical Trials for Triiodothyronine Treatment of Hypothyroidism: Have They Achieved Their Objectives? *J Thyroid Res.* 2018;2018:3239197. doi:10.1155/2018/3239197.
 200. Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: any progress? *Endocrine.* 2019;66:70–8. doi:10.1007/s12020-019-02052-2.
 201. Russo SC, Salas-Lucia F, Bianco AC. Deiodinases and the Metabolic Code for Thyroid Hormone Action. *Endocrinology.* 2021;162:bqab059. doi:10.1210/endo/bqab059
 202. Toral M, Jimenez R, Montoro-Molina S, et al. Thyroid hormones stimulate L-arginine transport in human endothelial cells. *J Endocrinol.* 2018;239:49–62. doi:10.1530/JOE-18-0229
 203. Angela De Stefano M, Porcelli T, Schlumberger M, Salvatore D. Deiodinases in thyroid tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30:e230015. doi:10.1530/ERC-23-0015
 204. Fonseca TL, Russo SC, Luongo C, Salvatore D, Bianco AC. Inactivation of Type 3

- Deiodinase Results in Life-long Changes in the Brown Adipose Tissue Transcriptome in the Male Mouse. *Endocrinology*. 2022;163. doi:10.1210/endo/bqac026.
205. Deng Y, Han Y, Gao S, Dong W, Yu Y. The Physiological Functions and Polymorphisms of Type II Deiodinase. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)*. 2023;38:190–202. doi:10.3803/EnM.2022.1599.
 206. Nair A, Chellamma J, Gopi A, et al. Efficacy of a levothyroxine dosage regimen based on serum thyrotropin level, for primary hypothyroidism. An open label dose finding study. *J Fam Med Prim care*. 2024;13:70–6. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe_654_23.
 207. Gatta E, Bambini F, Buoso C, et al. Liquid levothyroxine formulations in patients taking drugs interfering with L-T4 absorption. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1080108. doi:10.3389/fendo.2022.1080108.
 208. Vudu L, Seremet A, **Vudu S**, et al. HIPOTIROIDIA. PCN-34 Protocol clinic național. ediția II. Chișinău: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova; 2023. 45 p.
 209. Gunasekaran K, Ng DX, Tan NC. Thyroid function status in patients with hypothyroidism on thyroxine replacement and associated factors: a retrospective cohort study in primary care. *BMC Prim care*. 2024;25:383. doi:10.1186/s12875-024-02613-z.
 210. Sankoda A, Suzuki H, Imaizumi M, et al. Effects of Levothyroxine Treatment on Fertility and Pregnancy Outcomes in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Thyroid*. 2024;34:519–30. doi:10.1089/thy.2023.0546 .
 211. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, et al. Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid*. 2021;31:841–9. doi:10.1089/thy.2020.0609 .
 212. Daya NR, Fretz A, Martin SS, et al. Association Between Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk. *JAMA Netw open*. 2022;5:e2240823. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.40823.
 213. McAninch EA, Bianco AC. The Swinging Pendulum in Treatment for Hypothyroidism: From (and Toward?) Combination Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:446. doi:10.3389/fendo.2019.00446.
 214. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403–9. doi:10.1016/0277-9536(95)00112-k.
 215. Benmaamar S, Lazar N, Harch I El, et al. Quality of Life among Patients with Hypothyroidism in a Morocco: A Cross-Sectional Study. *OALib*. 2023;10:1–11. doi:10.4236/oalib.1110065
 216. Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:230–42. doi:10.1038/s41574-021-00625-8.
 217. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;19:12. doi:10.1186/s12888-018-2006-2.
 218. Siegmann EM, Müller HHO, Luecke C, et al. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2018;75:577–84. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0190.
 219. Tan NC, Chew RQ, Subramanian RC, et al. Patients on levothyroxine replacement in the community: association between hypothyroidism symptoms, co-morbidities and their quality of life. *Fam Pract*. 2019;36:269–75. doi:10.1093/fampra/cmy064.
 220. Perros P, Nagy EV, Papini E, et al. Hypothyroidism and Somatization: Results from E-Mode Patient Self-Assessment of Thyroid Therapy, a Cross-Sectional, International Online Patient Survey. *Thyroid*. 2023;33:927–39. doi:10.1089/thy.2022.0641.
 221. Pitserschi C, Vudu L. Obesity and Quality of Life in Young Women: Role of General and Central Adiposity. *Cureus*. 2025;17:e96740. doi:10.7759/cureus.96740

222. Shahraki Z, Tanha FD, Ghajarzadeh M. Depression, sexual dysfunction and sexual quality of life in women with infertility. *BMC Womens Health*. 2018;18:92. doi:10.1186/s12905-018-0584-2
223. Wouters HJCM, Wolffenbuttel BHR, Muller Kobold AC, Links TP, Huls G, van der Klauw MM. Hypothyroidism, comorbidity and health-related quality of life: a population-based study. *Endocr Connect*. 2023;12. doi:10.1530/EC-23-0266.
224. Hennessey J V. Optimal management of hypothyroidism: incremental improvements for use in 2016 and beyond. *Endocr Pract*. 2016;22:1353–5. doi:10.4158/EP161586.CO.
225. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24:1670–751. doi:10.1089/thy.2014.0028.
226. Werneck FZ, Coelho EF, Almas SP, et al. Exercise training improves quality of life in women with subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62:530–6. doi:10.20945/2359-3997000000073.
227. Borson-Chazot F, Terra JL, Goichot B, Caron P. What Is the Quality of Life in Patients Treated with Levothyroxine for Hypothyroidism and How Are We Measuring It? A Critical, Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10. doi:10.3390/jcm10071386.
228. Quinque EM, Villringer A, Kratzsch J, Karger S. Patient-reported outcomes in adequately treated hypothyroidism - insights from the German versions of ThyDQoL, ThySRQ and ThyTSQ. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:68. doi:10.1186/1477-7525-11-68.
229. Rehman MU, Ali SS, Khan N, Ahmad I, Ullah I. Using Thypro 39 Scale For Predicting The Quality Of Life In Hypothyroid Patients At Lady Reading Hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32:395–9..
230. Fathima N, Stela V. Quality of life of patients with thyroid dysfunction. In: Conferința “Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță.” Chișinău: Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy; 2024. p. 376-376b.
231. Djurovic M, Pereira AM, Smit JWA, et al. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine*. 2018;62:136–43. doi:10.1007/s12020-018-1649-6.
232. Mehuys E, Lapauw B, T’Sjoen G, et al. Investigating Levothyroxine Use and Its Association with Thyroid Health in Patients with Hypothyroidism: A Community Pharmacy Study. *Thyroid*. 2023;33:918–26. doi:10.1089/thy.2023.0066.
233. Sawicka-Gutaj N, Ruchala M, Feldt-Rasmussen U, et al. Patients with Benign Thyroid Diseases Experience an Impaired Sex Life. *Thyroid*. 2018;28:1261–9. doi:10.1089/thy.2017.0602.
234. Recker S, Voigtländer R, Viehmann A, et al. Thyroid Related Quality of Life in Elderly with Subclinical Hypothyroidism and Improvement on Levothyroxine is Distinct from that in Young Patients (TSAGE). *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab*. 2019;51:568–74. doi:10.1055/a-0897-8785.
235. Ellegård L, Krantz E, Trimpou P, Landin-Wilhelmsen K. Health-related quality of life in hypothyroidism—A population-based study, the WHO MONICA Project. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95:197–208. doi:https://doi.org/10.1111/cen.14448
236. Gülsoy Kirnap N, Turhan Iyidir Ö, Bozkuş Y, et al. The effect of iatrogenic subclinical hyperthyroidism on anxiety, depression and quality of life in differentiated thyroid carcinoma. *Turkish J Med Sci*. 2020;50:870–6. doi:10.3906/sag-1902-176.
237. Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Janowsky JS, Schuff KG. Effects of Altering Levothyroxine (L-T4) Doses on Quality of Life, Mood, and Cognition in L-T4 Treated Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1997–2008. doi:10.1210/jc.2017-02668.
238. Kalantar SS, You AS, Norris KC, et al. The Impact of Race and Ethnicity Upon Health-Related Quality of Life and Mortality in Dialysis Patients. *Kidney Med*. 2019;1:253–62. doi:10.1016/j.xkme.2019.07.005.
239. Mitchell AL, Hegedüs L, Žarković M, Hickey JL, Perros P. Patient satisfaction and quality

- of life in hypothyroidism: An online survey by the british thyroid foundation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94:513–20. doi:10.1111/cen.14340.
240. Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. *Thyroid*. 2018;28:707–21. doi:10.1089/thy.2017.0681.
 241. Bianco AC, Kim BS. Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25:341–6. doi:10.1097/MED.0000000000000428.
 242. Carlé A, Faber J, Steffensen R, Laurberg P, Nygaard B. Hypothyroid Patients Encoding Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorphisms May Prefer L-T3 + L-T4 Combination Treatment - Data Using a Blind, Randomized, Clinical Study. *Eur Thyroid J*. 2017;6:143–51. doi:10.1159/000469709.
 243. Guldvog I, Reitsma LC, Johnsen L, et al. Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2019;170:453–64. doi:10.7326/M18-0284.
 244. Øksnes M, Bensing S, Hulting AL, et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:568–76. doi:10.1210/jc.2011-1901.
 245. PETERSCHI C, VUDU L, **VUDU S**. Importanța aprecierii markerilor autoimunisuprarenalieni în unele endocrinopatii autoimune. *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale*. 2015;46:159–62. doi:10.1210/jc.2009-1368
 246. Lamahewa K, Buszewicz M, Walters K, Marston L, Nazareth I. Persistent unexplained physical symptoms: a prospective longitudinal cohort study in UK primary care. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2019;69:e246–53. doi:10.3399/bjgp19X701249.
 247. Molewijk E, Fliers E, Dreijerink K, van Dooren A, Heerdink R. Quality of life, daily functioning, and symptoms in hypothyroid patients on thyroid replacement therapy: A Dutch survey. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024;35:100330. doi:10.1016/j.jcte.2024.100330.
 248. Ghamri R, Babaker R, Ezzat S, et al. Assessment of Quality of Life Among Patients With Primary Hypothyroidism: A Case-Control Study. *Cureus*. 2022;14:e29947. doi:10.7759/cureus.29947.
 249. Medici BB, Lerche la Cour J, Knop FK, et al. Predictors of Improvement in Quality of Life When Treating Hypothyroidism. *J Thyroid Res*. 2021;2021:5577217. doi:10.1155/2021/5577217.
 250. Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JP, Berghout A. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:507–15. doi:10.1530/EJE-15-0395.
 251. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Associa. *J Hypertens*. 2023;41:1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
 252. Hansen MK, Mortensen MB, Warnakula Olesen KK, Thrane PG, Maeng M. Non-HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study. *Lancet Reg Heal Eur*. 2024;36:100774. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100774.
 253. Watt T, Hegedüs L, Groenvold M, et al. Validity and reliability of the novel thyroid-specific quality of life questionnaire, ThyPRO. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:161–7. doi:10.1530/EJE-09-0521.
 254. Nordqvist SF, Boesen VB, Rasmussen ÅK, et al. Determining minimal important change for the thyroid-related quality of life questionnaire ThyPRO. *Endocr Connect*. 2021;10:316–24. doi:10.1530/EC-21-0026.
 255. Watt T, Cramon P, Frendl DM, Ware JEJ. Assessing health-related quality of life in patients with benign non-toxic goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.

- 2014;28:559–75. doi:10.1016/j.beem.2014.01.009.
256. Watt T, Barbesino G, Bjorner JB, et al. Cross-cultural validity of the thyroid-specific quality-of-life patient-reported outcome measure, ThyPRO. *Qual Life Res.* 2015;24:769–80. doi:10.1007/s11136-014-0798-1
 257. Watt T, Cramon P, Hegedüs L, et al. The thyroid-related quality of life measure ThyPRO has good responsiveness and ability to detect relevant treatment effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3708–17. doi:10.1210/jc.2014-1322.
 258. Watt T, Bjorner JB, Groenvold M, et al. Development of a Short Version of the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome ThyPRO. *Thyroid.* 2015;25:1069–79. doi:10.1089/thy.2015.0209.
 259. Zahan AE, Watt T, Pascanu I, et al. The romanian version of the thyroid-related patient-reported outcomes thypro and thypro-39. Translation and assessment of reliability and cross-cultural validity. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2018;14:192–200. doi:10.4183/aeb.2018.192.
 260. Liu H, Li W, Zhang W, Sun S, Chen C. Levothyroxine: Conventional and Novel Drug Delivery Formulations. *Endocr Rev.* 2023;44:393–416. doi:10.1210/edrev/bnac030.
 261. Lorina V, Larisa Z, Stela V, Carolina P (Parpauț). Hipotiroidia în practica medicului de familie: actualități în diagnostic și tratament. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med .* 2018;75–76:57–62.
 262. Paepegaey AC, Genser L, Bouillot JL, et al. High levels of CRP in morbid obesity: the central role of adipose tissue and lessons for clinical practice before and after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2015;11:148–54. doi:10.1016/j.soard.2014.06.010.
 263. Mammen JSR, Cappola AR. Autoimmune Thyroid Disease in Women. *JAMA.* 2021;325:2392–3. doi:10.1001/jama.2020.22196.
 264. Costello-White R, Ryff CD, Coe CL. Aging and low-grade inflammation reduce renal function in middle-aged and older adults in Japan and the USA. *Age (Dordr).* 2015;37:9808. doi:10.1007/s11357-015-9808-7.
 265. Li J, Huang Q, Sun S, et al. Thyroid antibodies in Hashimoto's thyroiditis patients are positively associated with inflammation and multiple symptoms. *Sci Rep.* 2024;14:27902. doi:10.1038/s41598-024-78938-7
 266. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:771–6. doi:10.1210/jcem.82.3.3810.
 267. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87:1–9. doi:10.1111/cen.13338.
 268. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42:2439–54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
 269. Armstrong MK, Fraser BJ, Hartiala O, et al. Association of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Measured in Adolescence, Young Adulthood, and Mid-Adulthood With Coronary Artery Calcification Measured in Mid-Adulthood. *JAMA Cardiol.* 2021;6:661–8. doi:10.1001/jamacardio.2020.7238.
 270. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol.* 2023;80:102266. doi:10.1016/j.coi.2022.102266.
 271. Zhao M, Zhai H, Li H, et al. Age-standardized incidence, prevalence, and mortality rates of autoimmune diseases in adolescents and young adults (15–39 years): an analysis based on the global burden of disease study 2021. *BMC Public Health.* 2024;24:1800. doi:10.1186/s12889-024-19290-3
 272. Hou Q, Li S, Gao Y, Tian H. Relations of lipid parameters, other variables with carotid

- intima-media thickness and plaque in the general Chinese adults: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2018;17:107. doi:10.1186/s12944-018-0758-9.
273. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42:2455–67. doi:10.1093/eurheartj/ehab312.
 274. Bulur O, Dal K, Ertugrul DT, et al. Renal function improves with the treatment of hypothyroidism. *Endocr Res.* 2017;42:246–51. doi:10.1080/07435800.2017.1293686.
 275. Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis GA, Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs.* 2014;37:1–12. doi:10.5301/ijao.5000300.
 276. Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, et al. Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13669. doi:10.4414/smww.2012.13669.
 277. Chu CH, Chien WC, Liu CC, et al. An enigma of hypothyroidism and hyponatremia coexistence: a nationwide population-based retrospective study. *BMC Public Health.* 2023;23:1889. doi:10.1186/s12889-023-16791-5.
 278. Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, Silva-Obregón A, Avanzas P. The Role of C-reactive Protein in Patient Risk Stratification and Treatment. *Eur Cardiol.* 2021;16:e28. doi:10.15420/ecr.2020.49.
 279. **Vudu S**, Krishna GD. Low-grade systemic inflammation in subclinical hypothyroidism. *Mold Med J.* 2022;65:56–60. doi:10.52418/moldovan-med-j.65-1.22.09
 280. Zhang W, Speiser JL, Ye F, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Modifies the Cardiovascular Risk of Lipoprotein(a): Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1083–94. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.016.
 281. Bafei SEC, Zhao X, Chen C, et al. Interactive effect of increased high sensitive C-reactive protein and dyslipidemia on cardiovascular diseases: a 12-year prospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2023;22:95. doi:10.1186/s12944-023-01836-w.
 282. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:712–23. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.037.
 283. Burlo F, Grigoletto V, Pastore S, et al. Elevated creatine kinase is mainly harmless in children but persistent and severe hyperCKaemia should raise suspicions of serious muscle damage. *Acta Paediatr.* 2023;112:1592–3. doi:10.1111/apa.16755.
 284. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, Portaro S, Benvenga S. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:499–519. doi:10.1007/s11154-016-9357-0.
 285. Mondal S, Raja K, Schweizer U, Mughesh G. Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016;55:7606–30. doi:10.1002/anie.201601116.
 286. Lin N, Wang J, Liao W, Wen Y. Hypothyroid myopathy with periodic paralysis as the main symptom: a case report and literature review. *Ann Palliat Med.* 2020;9:3698–704. doi:10.21037/apm-20-1578.
 287. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:591588. doi:10.3389/fendo.2020.591588.
 288. Kotwal A, Cortes T, Genere N, et al. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105. doi:10.1210/clinem/dgaa672 PubMed PMID: 32954428.
 289. Rivera-Hernández A, Rojas-Martínez R, Mendoza-Zubieta V, Balcázar-Hernández L. Effect of the normalization of TSH and free T4 on lipid profile in a pediatric population with primary hypothyroidism. *Andes Pediatr Rev Chil Pediatr.* 2021;92:59–66. doi:10.32641/andespediatr.v92i1.2614.
 290. Winther KH, Cramon P, Watt T, et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life

- Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS One*. 2016;11:e0156925. doi:10.1371/journal.pone.0156925.
291. Goulmamine S, Chew S, Aninye IO. Autoimmune Health Crisis: An Inclusive Approach to Addressing Disparities in Women in the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21. doi:10.3390/ijerph21101339.
 292. Megawati G, Indraswari N, Johansyah AA, et al. Comparison of hs-CRP in Adult Obesity and Central Obesity in Indonesia Based on Omega-3 Fatty Acids Intake: Indonesian Family Life Survey 5 (IFLS 5) Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20. doi:10.3390/ijerph20186734.
 293. **Vudu S**, Piperschi C, Vudu L. Obezitatea – factor de risc pentru carcinogeneză (revista literaturii). *Rev științifico-practică "Info-Med"*. 2017;2:13–9.
 294. Vudu L. Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticului și terapiei hipotiroidismului (Revista literaturii). *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale*. 2014;4:197–205.
 295. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med*. 1997;12:544–50. doi:10.1046/j.1525-1497.1997.07109.x.
 296. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:1289–301. doi:10.1007/s40618-017-0706-y.
 297. Anyetei-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol*. 2018;237:R19–34. doi:10.1530/JOE-17-0708.
 298. Vella KR, Hollenberg AN. The actions of thyroid hormone signaling in the nucleus. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:127–35. doi:10.1016/j.mce.2017.03.001.
 299. Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello G. Mitochondrial T3 receptor and targets. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:112–20. doi:10.1016/j.mce.2017.01.054.
 300. Taylor E, Heyland A. Evolution of thyroid hormone signaling in animals: Non-genomic and genomic modes of action. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;459:14–20. doi:10.1016/j.mce.2017.05.019.
 301. Dunn D, Turner C. Hypothyroidism in Women. *Nurs Womens Health*. 2016;20:93–8. doi:10.1016/j.nwh.2015.12.002.
 302. Ferreira-Hermosillo A, Toledo JO, Cordoba K. Evaluation of the risk of hypothyroidism and its clinical manifestations using the Zulewski scale. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1416663. doi:10.3389/fendo.2024.1416663.
 303. Zhang D, Wei Y, Huang Q, et al. Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. *Molecules*. 2022;27. doi:10.3390/molecules27207052.
 304. Fang X, Hu R, Fei S, Ding Z, Zhao J, Shang J. Associations between cardiovascular health and low thyroid function among US adults: a population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1437386. doi:10.3389/fendo.2024.1437386.
 305. van Tienhoven-Wind LJN, Dullaart RPF. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:494–503. doi:10.1111/eci.12423.
 306. Treister-Goltzman Y, Yarza S, Peleg R. Lipid profile in mild subclinical hypothyroidism: systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol*. 2021;46:428–40. doi:10.23736/S2724-6507.20.03197-1.
 307. Khan MM, Yadav P, Arowolo S, et al. Association of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiometabolic Risk Factors in Patients With Hypothyroidism. *Cureus*. 2024;16:e64531. doi:10.7759/cureus.64531.
 308. Chandrika N, Devaki R, Reshma S. Non High Density Lipoprotein Cholesterol, a Simple and Reliable Marker to Assess Cardiovascular Disease Risk in Hypothyroid Patients. *Natl J Lab Med*. 2021;10–3. doi:10.7860/njlm/2021/50181.2521
 309. Li S, Hou L, Zhu S, et al. Lipid Variability and Risk of Cardiovascular Diseases and All-

- Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*. 2022;14. doi:10.3390/nu14122450.
310. Huang YQ, Liu L, Liu XC, et al. The association of blood lipid parameters variability with ischemic stroke in hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:1521–32. doi:10.1016/j.numecd.2021.02.004.
 311. Zhou L, Mai J, Li Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in a Chinese population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30:1706–13. doi:10.1016/j.numecd.2020.05.009.
 312. Paublíni H, López González AA, Busquets-Cortés C, et al. Relationship between Atherogenic Dyslipidaemia and Lipid Triad and Scales That Assess Insulin Resistance. *Nutrients*. 2023;15. doi:10.3390/nu15092105.
 313. Schairer B, Jungreithmayr V, Schuster M, et al. Effect of Thyroid Hormones on Kidney Function in Patients after Kidney Transplantation. *Sci Rep*. 2020;10:2156. doi:10.1038/s41598-020-59178-x.
 314. Tanaka Y, Furusyo N, Kato Y, et al. Correlation between Thyroid Stimulating Hormone and Renal Function in Euthyroid Residents of Japan: Results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:335–43. doi:10.5551/jat.41251 PubMed PMID: 29046502.
 315. Anderson JLC, Gruppen EG, van Tienhoven-Wind L, et al. Glomerular filtration rate is associated with free triiodothyronine in euthyroid subjects: Comparison between various equations to estimate renal function and creatinine clearance. *Eur J Intern Med*. 2018;48:94–9. doi:10.1016/j.ejim.2017.10.009.
 316. Eşme M, Bulur O, Atak MC, et al. Treatment of hypothyroidism improves glomerular filtration rate (GFR) in geriatric patients. *Turkish J Med Sci*. 2021;51:1267–72. doi:10.3906/sag-2011-257.
 317. Syazana N, Sani H, Azhar ZI. Thyroid Function Test as First-line Investigation of Hyponatremia: Is It Necessary? *Asian J Med Biomed*. 2020;4. doi:10.37231/ajmb.2020.4.1.322
 318. Nagata T, Nakajima S, Fujiya A, Sobajima H, Yamaguchi M. Prevalence of hypothyroidism in patients with hyponatremia: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13:e0205687. doi:10.1371/journal.pone.0205687.
 319. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2018;39:503–7. doi:10.1093/eurheartj/ehx050.
 320. Maiti R, Mohanty RR, Mishra A, Dey A, Verma N. Levothyroxine Therapy and Predictors of Cardiovascular Risk in Clinical Hypothyroidism: A Prospective Cohort Study. *Cureus*. 2022;14:e30969. doi:10.7759/cureus.30969.
 321. Rabbani E, Golgiri F, Janani L, et al. Randomized Study of the Effects of Zinc, Vitamin A, and Magnesium Co-supplementation on Thyroid Function, Oxidative Stress, and hs-CRP in Patients with Hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199:4074–83. doi:10.1007/s12011-020-02548-3.
 322. **Vudu S**, Seremet A, Vudu L. C-reactive protein level in patients with autoimmune hypothyroidism before and after levothyroxine treatment. *Endocr Abstr*. 2023. doi:10.1530/endoabs.90.P220
 323. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:BC04-6. doi:10.7860/JCDR/2015/14640.6806 PubMed PMID: 26674140.
 324. Odetayo AF, Olayaki LA. Omega 3 fatty acids preserve testicular function by ameliorating BPF-induced dysthyroidism: role of p53/Bcl-2 signaling and proton pump activities. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28:471–82. doi:10.5935/1518-0557.20240033
 325. Bloise FF, Oliveira TS, Cordeiro A, Ortiga-Carvalho TM. Thyroid Hormones Play Role in Sarcopenia and Myopathies. *Front Physiol*. 2018;9:560. doi:10.3389/fphys.2018.00560.

326. Mikos H, Mikos M, Niedziela M. Diagnostic significance of serum concentrations of soluble Fas ligand (sFasL) in children with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2017;50:192–8. doi:10.1080/08916934.2017.1289180.
327. Vignesh G, Balachandran K, Kamalanathan S, et al: A clinical pointer to hypothyroid myopathy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:352. doi:10.4103/2230-8210.109672.
328. Bekkelund SI, Johnsen SH. Creatine kinase is associated with reduced inflammation in a general population: The Tromsø study. *PLoS One*. 2018;13:e0198133. doi:10.1371/journal.pone.0198133.
329. Bekkelund SI, Jorde R. Creatine kinase in relation to body fat in a Caucasian overweight and obese population. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78:43–8. doi:10.1080/00365513.2017.1408140.
330. Salas-Lucia F, Bianco AC. T3 levels and thyroid hormone signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1044691. doi:10.3389/fendo.2022.1044691.
331. Bianco AC, Dayan CM, Jonklaas J. Editorial: (Re)defining hypothyroidism: the key to patient-centered treatment. *Frontiers in endocrinology*. Switzerland; 2024. p. 1369723. doi:10.3389/fendo.2024.1369723.
332. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:57–69. doi:10.1016/j.tcm.2019.02.011.
333. Zhao T, Chen B, Zhou Y, et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016053. doi:10.1136/bmjopen-2017-016053.
334. de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172:709–16. doi:10.7326/M19-3193.
335. Zhang MZ, Zhao C, Xing XM, Lv J. Deciphering thyroid function and CIMT: a Mendelian randomization study of the U-shaped influence mediated by apolipoproteins. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1345267. doi:10.3389/fendo.2024.1345267.
336. Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, et al. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:674841. doi:10.3389/fendo.2021.674841.
337. Andersen MN, Olsen AMS, Madsen JC, et al. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. *PLoS One*. 2015;10:e0129793. doi:10.1371/journal.pone.0129793.
338. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2013;23:654–61. doi:10.1089/thy.2012.0475.
339. Hennessey J V, Weir MR, Soni-Brahmbhatt S, et al. Effect of Levothyroxine on Kidney Function in Chronic Kidney Disease with Subclinical Hypothyroidism in US Veterans: A Retrospective Observational Cohort Study. *Adv Ther*. 2021;38:1185–201. doi:10.1007/s12325-020-01589-3.
340. Kirkgöz K. C-Reactive Protein in Atherosclerosis-More than a Biomarker, but not Just a Culprit. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24:297. doi:10.31083/j.rcm2410297.
341. Singh TP, Morris DR, Smith S, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between C-Reactive Protein and Major Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2017;54:220–33. doi:10.1016/j.ejvs.2017.05.009.
342. Yu H, Huang Y, Chen X, et al. High-sensitivity C-reactive protein in stroke patients - The importance in consideration of influence of multiple factors in the predictability for disease severity and death. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2017;36:12–9. doi:10.1016/j.jocn.2016.10.020.

343. Marchiori RC, Pereira LAF, Naujorks AA, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:32. doi:10.1186/s12902-015-0032-3.
344. Bilgir O, Bilgir F, Calan M, et al. Comparison of pre- and post-levothyroxine high-sensitivity c-reactive protein and fetuin-a levels in subclinical hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70:97–101. doi:10.6061/clinics/2015(02)05.
345. Jørgensen P, Langhammer A, Krokstad S, Forsmo S. Diagnostic labelling influences self-rated health. A prospective cohort study: the HUNT Study, Norway. *Fam Pract.* 2015;32:492–9. doi:10.1093/fampra/cmz065.
346. Groenewegen KL, Mooij CF, van Trotsenburg ASP. Persisting symptoms in patients with Hashimoto's disease despite normal thyroid hormone levels: Does thyroid autoimmunity play a role? A systematic review. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100101. doi:10.1016/j.jtauto.2021.100101.
347. Ettleson MD, Bianco AC. Individualized Therapy for Hypothyroidism: Is T4 Enough for Everyone? *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e3090-104. doi:10.1210/clinem/dgaa430.
348. Martin M, Subramaniyan R, Naik D, et al. Health-related quality of life and its association with the symptom score and the thyroid function status of patients with primary hypothyroidism on replacement therapy. *J Family Community Med.* 2023;30:280–6. doi:10.4103/jfcm.jfcm_103_23.
349. Ogundipe VML, Groen AH, Hosper N, et al. Generation and Differentiation of Adult Tissue-Derived Human Thyroid Organoids. *Stem cell reports.* 2021;16:913–25. doi:10.1016/j.stemcr.2021.02.011.
350. Heim M, Nixon IJ, Emmerson E, Callanan A. From hormone replacement therapy to regenerative scaffolds: A review of current and novel primary hypothyroidism therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:997288. doi:10.3389/fendo.2022.997288.
351. Ravensberg J, Poortvliet RKE, Du Puy R, et al. Patient-Reported Satisfaction with Thyroid Hormone Replacement Therapy for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A Pooled Analysis of Individual Participant Data from Two Randomized Controlled Trials. *Thyroid.* 2024;34:702–12. doi:10.1089/thy.2023.0624.
352. Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open.* 2021;4:e2036645. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.
353. Belhadj SC, Oueslati I, Terzi A, et al. Assessment of the Quality of life in patients with well-controlled primary hypothyroidism: is there a relationship between quality of life and the TSH level? *Endocr Abstr.* 2022. doi:10.1530/endoabs.81.P223
354. Ortega-Gómez E, Vicente-Galindo P, Martín-Rodero H, et al. Detection of response shift in health-related quality of life studies: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2022;20:20. doi:10.1186/s12955-022-01926-w.

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnata Vudu Stela declar pe propria răspundere că teza de doctor în științe medicale cu tema ”Parametrii clinico-metabolici și inflamația *low-grade* la pacienții cu hipotiroidie de origine autoimună” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate. De asemenea, declar că toate sursele utilizate, inclusiv cele din Internet, sunt indicate în teză, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data 11.09.2026

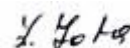
Absolventa doctoratului

Stela Vudu



Conducător de doctorat

Larisa Zota



ADNOTARE

Stela Vudu „Parametrii clinico-metabolici si inflamația *low-grade* la pacienții cu hipotiroidie de origine autoimună”.

Teză de doctor în științe medicale, 321.02 Endocrinologie, Chișinău, 2026.

Structura tezei: Teza include 107 pagini text cu introducerea, 7 capitole, concluzii generale, recomandări, bibliografie (354 titluri), 24 figuri, 13 tabele, 4 certificate de inovator, 4 acte de implementare, anexe. Rezultatele au generat 8 publicații în extenso, 12 teze la conferințe internaționale și naționale, 1 Protocol Clinic Național și 13 prezentări la congrese internaționale și naționale.

Cuvinte-cheie: : hipotiroidie autoimună, hipotiroidie subclinică, tiroidită autoimună, inflamație *low grade*, hs-PCR, risc cardiovascular, nonHDL-colesterol, creatinkinaza, levotiroxină, calitatea vieții, ThyPRO-39.

Scopul cercetării științifice: Evaluarea biomarkerilor inflamației sistemice de grad redus și a relației acestora cu parametrii clinici, metabolici și calitatea vieții la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună, înainte și după tratamentul cu levotiroxină, pentru a integra conceptul de inflamație *low-grade* în managementul hipotiroidiei autoimune.

Obiective: Caracterizarea profilului clinic și hormonal la persoanele cu hipotiroidie autoimună. Analiza profilului metabolic la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună. Aprecierea biomarkerilor inflamatori la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună și analiza relației acestora cu profilul hormonal și metabolic. Evaluarea efectului tratamentului cu levotiroxină asupra parametrilor clinico-metabolici și biomarkerilor inflamatori. Evaluarea calității vieții la persoanele cu hipotiroidie autoimună înainte și după tratamentul cu levotiroxină.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost identificată prezența inflamației *low grade* la persoanele cu hipotiroidie autoimună, ceea ce reprezintă un factor de risc cardiovascular crescut, mai ales la femeile tinere fără obezitate, considerate *a priori* cu risc cardiovascular scăzut. A fost determinat că persoanele cu creatinfosfokinaza foarte crescută (>1000 U/L) prezintă un nivel al hs-PCR < 1 mg/L, ceea ce indică un proces inflamator scăzut. Studiul a evidențiat interacțiunea complexă dintre inflamația *low grade*, metabolismul lipidic, funcția renală și hipotiroidie. Rezultatele contribuie la înțelegerea mecanismelor patogenice comune dintre disfuncția tiroidiană, inflamația *low grade* și riscul cardiovascular, oferind noi perspective pentru evaluarea și managementul pacienților cu hipotiroidie. Originale sunt și datele despre impactul semnificativ negativ al bolii asupra calității vieții, mai ales la scalele Simptomele Hipotiroidiei, Simptomele Gușii și Aspectul Exterior, dar și persistența unor simptome, în pofida tratamentului de substituție, ceea ce sugerează că terapia standard cu levotiroxină nu este întotdeauna suficientă și este necesară o abordare individualizată în managementul hipotiroidiei.

Semnificația teoretică: Cercetarea contribuie la aprofundarea cunoștințelor privind rolul inflamației *low grade* în hipotiroidia de etiologie autoimună și evidențiază interacțiunea acesteia cu disfuncția tiroidiană, metabolismul lipidic și factorii de risc cardiovascular. Prezența și persistența inflamației *low grade* după inițierea tratamentului cu levotiroxină sugerează mecanisme patogenetice în evoluția hipotiroidiei, independente de normalizarea funcției glandei tiroide.

Valoarea aplicativă: constă în necesitatea aprecierii prezenței inflamației *low grade* ca factor patogenetic relevant și a gradului de inflamație. Identificarea persistenței inflamației este oportună și după inițierea tratamentului cu levotiroxină. Aplicarea chestionarului ThyPRO-39 a relevat afectarea considerabilă a calității vieții, în pofida tratamentului de substituție cu levotiroxină, ceea ce subliniază necesitatea unei abordări diagnostice și terapeutice extinse, care prevede nu doar normalizarea parametrilor hormonal, dar și aprecierea și îmbunătățirea calității vieții. Rezultatele astfel contribuie la elaborarea unor recomandări clinice individualizate în managementul acestei afecțiuni.

ANNOTATION

Stela Vudu „Clinical and metabolic parameters and low-grade inflammation in patients with autoimmune hypothyroidism”.

PhD Thesis in Medical Sciences, 321.02 Endocrinology, Chişinău, 2026.

Thesis structure: The thesis includes an introduction, 7 chapters, general conclusions, recommendations, bibliography (354 references), 107 text pages, 24 figures, 13 tables, 4 inovator certificates, 4 implementation acts, appendices. The results generated 8 *in extenso* publications, 12 thesis at international and national conferences, 1 National Clinical Guideline and 13 presentations at international and national congresses.

Key words: autoimmune hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, low grade inflammation, hs-CRP, cardiovascular risk, nonHDL-cholesterol, creatine kinase, levothyroxine, quality of life, ThyPRO-39.

To evaluate biomarkers of low-grade systemic inflammation and their relationship to clinical and metabolic parameters, and evaluation of quality of life in individuals with autoimmune hypothyroidism, before and after treatment with levothyroxine, in order to integrate the concept of low-grade inflammation into the management of autoimmune hypothyroidism.

Objectives: Characterisation of the clinical and hormonal profile in individuals with autoimmune hypothyroidism. Analysis of the metabolic profile in individuals with autoimmune hypothyroidism. Assessment of inflammatory biomarkers in individuals with autoimmune hypothyroidism. Evaluation of the effect of levothyroxine treatment on clinical and metabolic parameters, and inflammatory biomarkers. Assessment of quality of life in individuals with autoimmune hypothyroidism before and after levothyroxine treatment.

Scientific novelty: The presence of low-grade inflammation in individuals with autoimmune hypothyroidism has been identified, which represents an increased cardiovascular risk factor, especially in young non-obese women, considered *a priori* to have low cardiovascular risk. It was determined that individuals with very high creatine phosphokinase (>1000 U/L) have a hs-PCR level < 1 mg/L, indicating a low inflammatory process. The study highlighted the complex interaction between low-grade inflammation, lipid metabolism, renal function and hypothyroidism. The results contribute to the understanding of the common pathogenic mechanisms between thyroid dysfunction, low-grade inflammation and cardiovascular risk, offering new perspectives for the evaluation and management of patients with hypothyroidism. Original are the data on the significant negative impact of the disease on quality of life, especially on the Hypothyroid Symptoms, Goitre Symptoms, and Cosmetic Complaints scales, as well as the persistence of some symptoms, despite substitution treatment, which suggests that standard levothyroxine therapy is not always sufficient and an individualized approach is necessary in the management of hypothyroidism.

Theoretical significance: The research contributes to the deepening of knowledge regarding the role of low-grade inflammation in autoimmune hypothyroidism and highlights its interaction with thyroid dysfunction, lipid metabolism and cardiovascular risk factors. The presence and persistence of low-grade inflammation after the initiation of levothyroxine treatment suggests pathogenetic mechanisms in the evolution of hypothyroidism, independent of the normalization of thyroid gland function.

Practical value: the need to assess the presence of low-grade inflammation as a relevant pathogenic factor and the degree of inflammation. Identification of the persistence of inflammation is also appropriate after the initiation of levothyroxine treatment. The application of the ThyPRO-39 questionnaire revealed a considerable impairment of quality of life, despite the substitution treatment with levothyroxine, which emphasizes the need for an extensive diagnostic and therapeutic approach, which provides not only the normalization of hormonal parameters, but also the assessment and improvement of QOL. The results thus contribute to the development of individualized clinical recommendations in the management of this condition.

ANEXE

Anexa 1. Formular de evaluare clinică a persoanei cu hipotiroidie de etiologie autoimună, elaborat în cadrul studiului

Cod pacient _____ Data _____

Caracteristici demografice:

Sex : Femeie Bărbat Anul nașterii/vârsta _____

Locul de trai _____

Acuze : frilozitate, « nod în gât », oboseală, scăderea transpirației, astenie, tulburări de memorie/concentrare/gândire, depresivitate, anxietate, modificări ale dispoziției, lentoare în gândire/mișcare, adaos ponderal, constipații, scăderea toleranței la efort, palpitații

Anamneza bolii: durata bolii, timpul de la întreruperea tratamentului (după caz)

Anamneza eredo-colaterală (patologie tiroidiană și/sau autoimună de altă genă)

Examenul fizic pe sisteme (respirator, cardiovascular, gastrointestinal, neurologic, genito-urinar)

Uscăciunea tegumentelor, semne de grataj, edeme faciale/membre superioare/inferioare, edeme generalizate, lentoare în mișcare

Masa corp _____ Înălțime _____ IMC _____; Tensiunea arterială

Hemoleucograma desfășurată: data _____

Parametrii biochimici (hs-PCR, profil lipidic – Colesterol total, LDL-c, HDL-c, nonHDLc, raport Colesterol total/HDL-c, creatinina serică, RFG, creatinfosfokinaza, Natriu seric, fibrinogen seric) data _____

Parametrii hormonali tiroidieni și ai autoimunității tiroidiene (TSH, T4 liber, T3 liber, antiTPO, antiTG) data _____

Chestionarul ThyPRO-39: data _____

Anexa 2. Formular de evaluare clinică a persoanei cu hipotiroidie de etiologie autoimună, elaborat în cadrul studiului (*follow-up*)

Cod pacient _____ Data _____

Acuze : frilozitate, « nod în gât », oboseală, scăderea transpirației, astenie, tulburări de memorie/concentrare/gândire, depresivitate, anxietate, modificări ale dispoziției, lentoare în gândire/mișcare, adaos ponderal, constipații, scăderea toleranței la efort, palpitații

Anamneza bolii: evoluția bolii –dinamica simptomelor pe fundal de tratament

Examenul fizic pe sisteme (respirator, cardiovascular, gastrointestinal, neurologic, genito-urinar)

Modificări în: uscăciunea tegumentelor, semne de grataj, edeme faciale/membre superioare/inferioare, edeme generalizate, lentoare în mișcare

Masa corp _____ IMC _____; Tensiunea arterială

Parametrii biochimici (hs-PCR, profil lipidic – Colesterol total, LDL-c, HDL-c, nonHDLc, raport Colesterol total/HDL-c, creatinina serică, RFG, creatinfosfokinaza, Natriu seric, fibrinogen seric): data _____

Parametrii hormonal tiroidieni (TSH, T4 liber): data _____

Chestionarul ThyPRO-39: data _____

Chestionar privind Calitatea Vieții Pacienților care suferă de Boli Tiroidiene

-ThyPRO39ro-

Acest chestionar este despre cum a afectat boala tiroidiană viața dumneavoastră.

Vă rugăm să răspundeți la fiecare întrebare prin marcarea cu ☐ în dreptul răspunsului care vi se potrivește cel mai bine. Dacă nu sunteți sigur(ă) cu privire la modul în care doriți să răspundeți, vă rugăm să oferiți cel mai potrivit răspuns pe care-l puteți da.

Prima secțiune a chestionarului cuprinde întrebări despre simptome, oboseală, memorie, starea de spirit, și de sănătate.

Vă rugăm să răspundeți la întrebări în funcție de cum va-ți simțit în general în ultimele 4 săptămâni.

1. Primele întrebări se referă la simptome

În ultimele 4 săptămâni		Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
1a	- ați avut senzația de „prea plin” la nivelul gâtului?	☐	☐	☐	☐	☐
1c	- ați simțit presiune în gât?	☐	☐	☐	☐	☐
1h	- ați simțit disconfort la înghițire?	☐	☐	☐	☐	☐
1l	- v-au tremurat mâinile?	☐	☐	☐	☐	☐
1m	- ați transpirat mult?	☐	☐	☐	☐	☐
1n	- ați avut palpitații (bătăi rapide ale inimii)?	☐	☐	☐	☐	☐
1q	- ați fost sensibil(ă) la rece?	☐	☐	☐	☐	☐
1t	- ați avut stomacul deranjat?	☐	☐	☐	☐	☐
1w	- ați avut senzația de uscăciune sau "nisip" în ochi?	☐	☐	☐	☐	☐
1x	- ați avut tulburări de vedere?	☐	☐	☐	☐	☐
1bb	- ați fost mult mai sensibil(ă) la lumină?	☐	☐	☐	☐	☐
1cc	- ați avut mâini sau picioare umflate?	☐	☐	☐	☐	☐
1dd	- ați avut pielea uscată?	☐	☐	☐	☐	☐
1ee	- ați avut mâncărimi de piele?	☐	☐	☐	☐	☐

2. Următoarele întrebări se referă la oboseală

În ultimele 4 săptămâni

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

2a - ați fost obosit(ă)? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

2c - ați simțit că ați pierdut motivația să faceți orice?.. ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

3. Următoarea întrebare se referă la vitalitate

În ultimele 4 săptămâni

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

3b - v-ați simțit energic(ă)? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

4. Următoarele întrebări se referă la memorie și concentrare

În ultimele 4 săptămâni

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

4a - ați avut probleme cu memoria?..... ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

4b - ați avut gândirea încetinită sau neclară? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

4f - ați avut dificultăți de concentrare?..... ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

5. Următoarele întrebări se referă la nervozitate și agitație

În ultimele 4 săptămâni

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

- 5b - ați simțit frică sau anxietate? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
- 5c - v-ați simțit tensionat(ă)? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
- 5e - v-ați simțit neliniștit(ă)? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

6. Următoarele întrebări se referă la starea de bine din punct de vedere psihologic

În ultimele 4 săptămâni

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

- 6a - v-ați simțit trist(ă)? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
- 6e - v-ați simțit nefericit(ă)? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

În ultimele 4 săptămâni

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

- 6g - ați avut încredere în sine? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

7. Următoarele întrebări se referă la probleme de adaptare sau modificări ale dispoziției

În ultimele 4 săptămâni

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

- 7c - ați observat că vă stresați mai ușor? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
- 7d - ați avut modificări ale dispoziției? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Întotdeauna
-------	--------------	-------	----------------	-------------

- 7h - ați simțit că aveți control asupra vieții d-voastră? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Ultima parte a chestionarului este despre **cum a afectat boala tiroidiană diferite aspecte ale vieții dumneavoastră .**

8. Următoarele întrebări se referă la relațiile interpersonale

În ultimele 4 săptămâni, s-a întâmplat ca din cauza bolii tiroidiene

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

- 8a - să aveți probleme de socializare cu diferite persoane (de exemplu, soț, soție copii, prieten/ prietenă, prietenii, sau alții)? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
- 8b - să simțiți că sunteți o povară pentru alții? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
- 8c - să intrați în conflicte cu diferite persoane? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

9. Următoarele întrebări se referă la activitățile zilnice.

În ultimele 4 săptămâni s-a întâmplat ca din cauza bolii tiroidiene

Deloc	Foarte puțin	Puțin	Destul de mult	Foarte mult
-------	--------------	-------	----------------	-------------

- 9a - să aveți dificultăți în organizarea vieții dumneavoastră? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

9c - să nu puteți participa la ceea ce se întâmplă
în jurul dumneavoastră? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

9e - să simțiți că vă ia mai mult timp să faceți ceva? ... ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11. Bolile tiroidiene (sau tratarea acestora) pot afecta aspectul (de exemplu, prin provocarea umflării gâtului, umflarea feței, a mâinilor sau a picioarelor, sau schimbări în greutate sau la ochi)

În ultimele 4 săptămâni,

Deloc	Foarte Puțin	Putin	Destul de mult	Foarte mult
-------	-----------------	-------	-------------------	----------------

11a - boala tiroidiană a afectat înfățișarea
dumneavoastră (de exemplu ați avut gâtul umflat
sau ați suferit modificări în greutate sau la ochi)? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11d - ați fost deranjat(ă) de faptul că
alte persoane vă privesc insistent? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11e - ați fost influențat(ă) de boala tiroidiană în
alegerea hainelor pe care le-ați purtat? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

**12. Întrebarea finală vizează măsura în care boala tiroidiană v-a afectat
în general în ultimele 4 săptămâni**

În ultimele 4 săptămâni,

Deloc	Foarte Puțin	Putin	Destul de mult	Foarte mult
-------	-----------------	-------	-------------------	----------------

- a avut boala tiroidiană un efect negativ
asupra calității vieții dumneavoastră? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

12

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările.

Vă mulțumim pentru ajutorul acordat prin completarea chestionarului!



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6281

Pentru inovația cu titlul
**EVALUAREA NON-HDL-COLESTEROL CA
PREDICTOR AL RISCULUI CARDIOVASCULAR
ÎN HIPOTIROIDIA DE GENEZĂ AUTOIMUNĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**VUDU Stela, CUROCICHIN Ghenadie,
VUDU Lorina**

Data eliberării 02 Octombrie 2024

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
“ ” _____ 2024

ACTUL nr.
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic/științifico-didactic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA NON-HDL-COLESTEROLULUI CA PREDICTOR AL RISCULUI CARDIOVASCULAR ÎN HIPOTIROIDIA DE GENEZĂ AUTOIMUNĂ”
- Autori:** VUDU Stela, asist. univ., CUROCICHIN Ghenadie, prof. univ., dr. hab. șt. med., VUDU Lorina, dr.șt.med., conf.univ.
- Numărul inovației:** *Nr. din 2024*
- Unde și când a fost implementată.** Metoda a fost implementată în Clinica de Endocrinologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, ca parte componentă a algoritmului de evaluare a persoanei cu hipotiroidie autoimună, în perioada anilor 2021 – 2024.
- Eficacitatea implementării.** Valoarea aplicativă a acestei metode constă în implementarea în activitatea clinico-practică – sporirea calității diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie autoimună; includerea în procesul de instruire a studenților/rezidenților, cât și în educația medicală continuă a medicilor cu profil medicină internă, endocrinologie, medicină de familie, cardiologie.
- Rezultatul implementării:** diagnosticarea timpurie a factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu hipotiroidie, prin evaluarea indicelui non-HDL-colesterol, va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților metabolice și reducerea consecințelor pe termen lung. Determinarea non-HDL-colesterolului este o metodă ieftină și accesibilă de identificare a riscului cardiovascular, comparativ cu riscul atribuit LDL-colesterolului, lipoproteinelor bogate în trigliceride și hs-PCR.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,

dr. hab. șt. med., conf. univ. _____

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic

și Management Academic

conf. univ., dr. șt. med. _____

Silvia STRATULAT

IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Director, dr. șt. med. _____

Andrei UNCUȚA



**INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

**Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.**

_____**Stanislav GROPPA**
“ ” _____2024

**ACTUL nr.
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic/științifico-didactic)**

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare: „EVALUAREA NON-HDL-COLESTEROLULUI CA PREDICTOR AL RISCULUI CARDIOVASCULAR ÎN HIPOTIROIDIA DE GENEZĂ AUTOIMUNĂ”**
- 2. Autori:** VUDU Stela, asist. univ., CUROCICHIN Ghenadie, prof. univ., dr. hab. șt. med., VUDU Lorina, dr.șt.med., conf.univ.
- 3. Numărul inovației: Nr. din 2024**
- 4. Unde și când a fost implementată.** Metoda a fost implementată în Clinica de Endocrinologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, ca parte componentă a algoritmului de evaluare a persoanei cu hipotiroidie autoimună, în perioada anilor 2021 – 2024.
- 5. Eficacitatea implementării.** Valoarea aplicativă a acestei metode constă în implementarea în activitatea clinico-practică – sporirea calității diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie autoimună; includerea în procesul de instruire a studenților/rezidenților, cât și în educația medicală continuă a medicilor cu profil medicină internă, endocrinologie, medicină de familie, cardiologie.
- 6. Rezultatul implementării:** diagnosticarea timpurie a factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu hipotiroidie, prin evaluarea indicelui non-HDL-colesterol, va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților metabolice și reducerea consecințelor pe termen lung. Determinarea non-HDL-colesterolului este o metodă ieftină și accesibilă de identificare a riscului cardiovascular, comparativ cu riscul atribuit LDL-colesterolului, lipoproteinelor bogate în trigliceride și hs-PCR.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,

dr. hab. șt. med., conf. univ. _____

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic

și Management Academic

conf. univ., dr. șt. med. _____

Silvia STRATULAT

IMSP SCM „Sfânta Treime”

Director, dr. șt. med., conf.univ. _____

Oleg CRUDU



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6282

Pentru inovația cu titlul
**SCREENING-UL PROTEINEI C REACTIVE ÎNALT
SENSIBILE CA MARKER AL INFLAMAȚIEI
SUBCLINICE ÎN HIPOTIROIDIA DE GENEZĂ
AUTOIMUNĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**VUDU Stela, GROPPA Liliana,
RIZOV Cristina, VUDU Lorina**

Data eliberării 02 Octombrie 2024

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
“ ” _____ 2024

ACTUL nr.
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „SCREENING-UL PROTEINEI C REACTIVE ÎNALT SENSIBILE CA MARKER AL INFLAMAȚIEI SUBCLINICE ÎN HIPOTIROIDIA DE GENEZĂ AUTOIMUNĂ”
- 2. Autori:** VUDU Stela, asist. univ., GROPPA Liliana, prof. univ., dr. hab. șt. med., RIZOV Cristina, dr.șt.med., conf.univ., VUDU Lorina, dr.șt.med., conf.univ.
- 3. Numărul inovației:** *Nr. din 2024*
- 4. Unde și când a fost implementată.** Metoda a fost implementată în Clinica de Endocrinologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, ca parte componentă a algoritmului de evaluare a persoanei cu hipotiroidie autoimună, în perioada anilor 2021 – 2024.
- 5. Eficacitatea implementării.** Valoarea aplicativă a acestei metode constă în implementarea în activitatea clinico-practică, ceea ce sporește calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie autoimună. Implementarea științifico-didactică se regăsește în procesul de instruire a rezidenților, cât și în educația medicală continuă a medicilor cu profil medicină internă, endocrinologie, medicină de familie, cardiologie.
- 6. Rezultatul implementării.** Diagnosticarea factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu hipotiroidie, prin evaluarea indicelui hs-PCR, va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților metabolice și reducerea consecințelor pe termen lung. Determinarea nivelului hs-PCR pentru evaluarea riscului cardiovascular are o importanță clinică mare, deoarece nivelul sporit este asociat cu risc cardiovascular crescut. Implementarea în Clinica de Endocrinologie va spori calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie de etiologie autoimună.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Șef Departament Didactic

și Management Academic

conf. univ., dr. șt. med.

IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Director, dr. șt. med.

Elena RAEVSCHI

Silvia STRATULAT

Andrei UNCUȚA



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
_____"_____"_____
2024

ACTUL nr.
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „SCREENING-UL PROTEINEI C REACTIVE ÎNALT SENSIBILE CA MARKER AL INFLAMAȚIEI SUBCLINICE ÎN HIPOTIROIDIA DE GENEZĂ AUTOIMUNĂ”
- Autori:** VUDU Stela, asist. univ., GROPPA Liliana, prof. univ., dr. hab. șt. med., RIZOV Cristina, dr.șt.med., conf.univ., VUDU Lorina, dr.șt.med., conf.univ.
- Numărul inovației:** *Nr. din 2024*
- Unde și când a fost implementată.** Metoda a fost implementată în Clinica de Endocrinologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, ca parte componentă a algoritmului de evaluare a persoanei cu hipotiroidie autoimună, în perioada anilor 2021 – 2024.
- Eficacitatea implementării.** Valoarea aplicativă a acestei metode constă în implementarea în activitatea clinico-practică, ceea ce sporește calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie autoimună. Implementarea științifico-didactică se regăsește în procesul de instruire a rezidenților, cât și în educația medicală continuă a medicilor cu profil medicină internă, endocrinologie, medicină de familie, cardiologie.
- Rezultatul implementării.** Diagnosticarea factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu hipotiroidie, prin evaluarea indicelui hs-PCR, va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților metabolice și reducerea consecințelor pe termen lung. Determinarea nivelului hs-PCR pentru evaluarea riscului cardiovascular are o importanță clinică mare, deoarece nivelul sporit este asociat cu risc cardiovascular crescut. Implementarea în Clinica de Endocrinologie va spori calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie de etiologie autoimună.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Șef Departament Didactic

și Management Academic

conf. univ., dr. șt. med.

IMSP SCM "Sfânta Treime"

Director, dr. șt. med., conf.univ.

Elena RAEVSCHI

Silvia STRATULAT

Oleg CRUDU



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6280

Pentru inovația cu titlul
**UTILIZAREA CHESTIONARULUI DE EVALUARE
A RISCULUI HIPOTIROIDIEI MINI CSH**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**VUDU Lorina, PETERSCHI Carolina, VUDU
Stela, ȘEREMET Aristia, FURDUI Vlada**

Data eliberării 02 Octombrie 2024

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
“ ” _____ 2024

ACTUL nr.
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „UTILIZAREA CHESTIONARULUI DE EVALUARE A RISCULUI HIPOTIROIDIEI MINI CSH”
2. **Autori:** VUDU Lorina, dr.șt.med., conf.univ., PETERSCHI Carolina, asist. univ., VUDU Stela, asist. univ., ȘEREMET Aristia, asist. univ., FURDUI Vlada, cerc. șt. coordonator.
3. **Numărul inovației:** Nr. din 2024
4. **Unde și când a fost implementată.** Metoda a fost implementată în Clinica de Endocrinologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, ca parte componentă a algoritmului de evaluare a persoanei cu hipotiroidie, în perioada anilor 2016 – 2024.
5. **Eficacitatea implementării.** Valoarea aplicativă a acestei metode constă în implementarea în activitatea clinico-practică, ceea ce sporește calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie. Implementarea științifico-didactică se regăsește în procesul de instruire a rezidenților, cât și în educația medicală continuă a medicilor cu profil medicină internă, endocrinologie, medicină de familie.
6. **Rezultatul implementării.** Utilizarea chestionarului mini CSH în practica clinică permite optimizarea screening-ului clinic și diagnosticul precoce al hipotiroidiei primare, ameliorarea monitorizării clinice al pacientului în timpul tratamentului. Identificarea precoce a hipotiroidiei oferă tratament timpuriu și ameliorează simptomele, îmbunătățind astfel sănătatea populației. Implementarea în Clinica de Endocrinologie va spori calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Șef Departament Didactic

și Management Academic

conf. univ., dr. șt. med.

IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Director, dr. șt. med.

Elena RAEVSCHI

Silvia STRATULAT

Andrei UNCUȚA



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

**Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.**

_____**Stanislav GROPPA**
“ ” _____ 2024

**ACTUL nr.
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „UTILIZAREA CHESTIONARULUI DE EVALUARE A RISCULUI HIPOTIROIDIEI MINI CSH”
- 2. Autori:** VUDU Lorina, dr.șt.med., conf.univ., PETERSCHI Carolina, asist. univ., VUDU Stela, asist. univ., ȘEREMET Aristia, asist. univ., FURDUI Vlada, cerc. șt. coordonator.
- 3. Numărul inovației:** *Nr. din 2024*
- 4. Unde și când a fost implementată.** Metoda a fost implementată în Clinica de Endocrinologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, ca parte componentă a algoritmului de evaluare a persoanei cu hipotiroidie, în perioada anilor 2016 – 2024.
- 5. Eficacitatea implementării.** Valoarea aplicativă a acestei metode constă în implementarea în activitatea clinico-practică, ceea ce sporește calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie. Implementarea științifico-didactică se regăsește în procesul de instruire a rezidenților, cât și în educația medicală continuă a medicilor cu profil medicină internă, endocrinologie, medicină de familie.
- 6. Rezultatul implementării.** Utilizarea chestionarului mini CSH în practica clinică permite optimizarea screening-ului clinic și diagnosticul precoce al hipotiroidiei primare, ameliorarea monitorizării clinice al pacientului în timpul tratamentului. Identificarea precoce a hipotiroidiei oferă tratament timpuriu și ameliorează simptomele, îmbunătățind astfel sănătatea populației. Implementarea în Clinica de Endocrinologie va spori calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,

dr. hab. șt. med., conf. univ. _____

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic

și Management Academic

conf. univ., dr. șt. med. _____

Silvia STRATULAT

IMSP SCR „Sfânta Treime”

Director, dr. șt. med., conf. univ. _____

Oleg CRUDU



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6283

Pentru inovația cu titlul
**UTILIZAREA CHESTIONARULUI ThyPRO-39
LA PERSOANELE CU HIPOTIROIDIE DE
GENEZĂ AUTOIMUNĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**VUDU Stela, PETERSCHI Carolina,
ȘEREMET ARISTIA, VUDU Lorina**

Data eliberării 02 Octombrie 2024

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

**Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.**

_____**Stanislav GROPPA**
“ ” _____2024

**ACTUL nr.
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „UTILIZAREA CHESTIONARULUI ThyPRO-39 LA PERSOANELE CU HIPOTIROIDIE DE GENEZĂ AUTOIMUNĂ”
- Autori:** VUDU Stela, asist. univ., PETERSCHI Carolina, asist. univ., ȘEREMET Aristia, asist. univ., VUDU Lorina, dr.șt.med., conf.univ.
- Numărul inovației:** *Nr. din 2024*
- Unde și când a fost implementată.** Metoda a fost implementată în Clinica de Endocrinologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, ca parte componentă a algoritmului de evaluare a persoanei cu hipotiroidie de geneză autoimună, în perioada anilor 2021 – 2024.
- Eficacitatea implementării.** Valoarea aplicativă a acestei metode constă în implementarea în activitatea clinico-practică, ceea ce sporește calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie autoimună. Implementarea științifico-didactică se regăsește în procesul de instruire a rezidenților, cât și în educația medicală continuă a medicilor cu profil medicină internă, endocrinologie, medicină de familie.
- Rezultatul implementării.** Evaluarea calității vieții ghidează medicul în ajustarea terapiei, asigurându-se că pacienții administrează tratamentul care nu doar normalizează valorile hormonale, ci și îmbunătățește starea generală de bine. Aprecieria calității vieții este crucială pentru o abordare holistică a tratamentului hipotiroidiei, care vizează nu doar aspectele fiziologice, ci și cele psihologice și sociale ale sănătății pacienților. Implementarea în Clinica de Endocrinologie va spori calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie de geneză autoimună.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,

dr. hab. șt. med., conf. univ. _____

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic

și Management Academic

conf. univ., dr. șt. med. _____

Silvia STRATULAT

IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Director, dr. șt. med. _____

Andrei UNCUȚA



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

**Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.**

Stanislav GROPPA
“ ” _____ 2024

**ACTUL nr.
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**
(în procesul științifico-practic și științifico-didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „UTILIZAREA CHESTIONARULUI ThyPRO-39 LA PERSOANELE CU HIPOTIROIDIE DE GENEZĂ AUTOIMUNĂ”
- 2. Autori:** VUDU Stela, asist. univ., PETERSCHI Carolina, asist. univ., ȘEREMET Aristia, asist. univ., VUDU Lorina, dr.șt.med., conf.univ.
- 3. Numărul inovației:** *Nr. din 2024*
- 4. Unde și când a fost implementată.** Metoda a fost implementată în Clinica de Endocrinologie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, ca parte componentă a algoritmului de evaluare a persoanei cu hipotiroidie de genă autoimună, în perioada anilor 2021 – 2024.
- 5. Eficacitatea implementării.** Valoarea aplicativă a acestei metode constă în implementarea în activitatea clinico-practică, ceea ce sporește calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie autoimună. Implementarea științifico-didactică se regăsește în procesul de instruire a rezidenților, cât și în educația medicală continuă a medicilor cu profil medicină internă, endocrinologie, medicină de familie.
- 6. Rezultatul implementării.** Evaluarea calității vieții ghidează medicul în ajustarea terapiei, asigurându-se că pacienții administrează tratamentul care nu doar normalizează valorile hormonale, ci și îmbunătățește starea generală de bine. Aprecierea calității vieții este crucială pentru o abordare holistică a tratamentului hipotiroidiei, care vizează nu doar aspectele fiziologice, ci și cele psihologice și sociale ale sănătății pacienților. Implementarea în Clinica de Endocrinologie va spori calitatea diagnosticului și monitorizării persoanelor cu hipotiroidie de genă autoimună.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departamentul Cercetare, Șef departament,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic
și Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

IMSP SCR „Sfânta Treime”
Director, dr. șt. med., conf. univ.

Oleg CRUDU

CONCOURS NATIONAL
"MA THÈSE EN 180 SECONDES"
RÉPUBLIQUE DE MOLDOVA

Édition 2022



3ème PRIX DU JURY

attribué à

VODU STELA

Fait à Chisinau, le 15 juin 2022



MINISTERUL
EDUCAȚIEI
ȘI CERCETĂRII



UK aid



MINISTERUL
CULTURII



UNIVERSITATEA
DE STAT
DIN MOLDOVA





MINISTERUL ÎNȘĂCĂȚĂRII
ȘI CERCETĂRII
AL REPUBLICII MOLDOVA



Erasmus+

AUF



DIPLOME IIe PRIX

Le Bureau National de l'Agence Universitaire de la Francophonie en
République de Moldova atteste par la présente que

M/Mme Stela Vudra

est le/la lauréat.e du IIe Prix de la finale nationale du concours
"Ma thèse en 180 secondes" Moldova, édition 2023.

Cette attestation lui est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.




CLAUDIA VISAN

Responsable
Bureau National AUF
en République de Moldova

Fait à Chisinau, le 23 juin 2023

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR ACTIVE LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dnei Vudu Stela, absolventa doctoratului, Catedra de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema

„Parametrii clinico-metabolici și inflamația low-grade la pacienții cu hipotiroidie de origine autoimună”
Specialitatea 321.02 - Endocrinologie

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. **Vudu S.**, Behnke A. C-reactive Protein Levels in Patients With Autoimmune Hypothyroidism Before and After Levothyroxine Treatment. In: *Cureus*. 2023; 15(12):e50848.doi:10.7759/cureus.50848.(IF:1.2). <https://ncbi.nlm.nih.gov/38249164/>
2. **Vudu S.**, Nizamudeen F. Health-Related Quality of Life in Autoimmune Hypothyroidism: A Prospective Cohort Study with Cross-Sectional Comparison Using ThyPRO-39. In: 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings, 2025, vol 134 pp 76-85. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_8

Articole în reviste științifice naționale acreditate:

articole în reviste de categoria B

3. **Vudu S.**, Pitserschi C., Vudu L., Zota L. Mecanisme etiopatogenetice implicate în dezvoltarea tiroiditei autoimune: sinteză narativă de literatură [Current etiopathogenetic mechanisms involved in the development of autoimmune thyroiditis: narrative review]. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2018, nr. 3(17), pp. 68-74. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/9642>
4. Vudu L, Zota L., **Vudu S.**, Pitserschi C. Hipotiroidia în practica medicului de familie: actualități în diagnostic și tratament. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr.1-2(75-76)/2018; 57-62. e-ISSN 2587-3873. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/1294>
5. **Vudu S.**, Krishna G. D. Low-grade systemic inflammation in subclinical hypothyroidism. In: *Moldovan Medical Journal*, 2022, nr. 1(65), pp. 56-60. ISSN 2537-6373. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/21734>
6. Pitserschi, C., Vudu L., **Vudu S.** Importanța aprecierii markerilor autoimuni suprarenalieni în unele endocrinopatii autoimune. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2015, nr. 1(46), pp. 159-162. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/36329
7. Șeremet, A., **Vudu, S.**, Uzun, T., et al. The prevalence of dyslipidemia in the population of the Republic of Moldova (preliminary data). In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024, nr. 1(78), pp. 248-252. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.30>
8. Фурдуй, Т., Вуду, Л., Чокинэ, В., Фурдуй, В., **Вуду С.**, et al. Гормоны как индукторы и регуляторы метаболических, пролиферативных и физиологических процессов, определяющих состояние здоровья. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2011, nr. 3(315), pp. 4-15. ISSN 1857-064X. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/003_Art.de.fond.Gormoni.cac.induktori.i.regulatori.metaboliceschih.pdf

Rezumate în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale

9. **Vudu S.**, Nizamudeen F. Health-Related Quality of Life in Autoimmune Hypothyroidism: A Prospective Cohort Study with Cross-Sectional Comparison Using ThyPRO-39. In: 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings, 2025, vol 134 p. 111, Springer, Cham.
10. **Vudu S.** Lipid profile in subclinical and overt hypothyroidism. In: *Endocrine Abstracts. ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES)*. Helsinki, Sweden; 2024, p. 35. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0102/ea0102106>
11. **Vudu S.** Epidemiology of primary hypothyroidism in the Republic of Moldova. In: *Endocrine Abstracts. The 26th European Congress of Endocrinology*. Stockholm, Sweden; 2024, p. 284. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0099/ea0099p582>
12. **Vudu S.**, Seremet A., Vudu L. C reactive protein in patients with autoimmune hypothyroidism before and after levothyroxine treatment. In: *Endocrine Abstracts. The 25th European Congress of Endocrinology*. Istanbul, Turkey; 2023, p. 311. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0090/ea0090p220>
13. **Vudu S.**, Seremet A., Vudu L. Ameliorarea proteinei C-reactive înalt sensibile la pacienții cu hipotiroidism sub tratament cu levotiroxină. In: *Abstracts Book. Al 31-lea Congres Național al Societății Române de Endocrinologie*, Oradea, România; 2023.
14. **Vudu S.**, Arnaut O., Șeremet A., et al. Prevalence of metabolic diseases in the adult population of the Republic of Moldova – an epidemiological study (preliminary data). In: *Acta Diabetologica Română. Vol 49. Abstracts Book. Al 49-lea Congres Național Al SRDNBM. Poiana Brașov, România*; 2023, pp. 15-16.
15. **Vudu S.** A case of Hashimoto thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis. In: *Endocrine Abstracts. ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES)*. Birmingham, UK; 2021, p. 33 <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0075/ea0075t03>
16. Surguci D., **Vudu S.** Autoimmune polyglandular syndrome type 2: a case report. In: *The 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera: abstract book*. Chișinău; 2024, p. 57. ISBN 978-9975-3544-2-4. <file:///C:/Users/user/Downloads/Abstract%20Book%20MedEspera%2024-27%20April,%202024.pdf>
17. Nizamudeen F., **Vudu S.** Quality of life of patients with thyroid dysfunction. În: *Culegere de rezumate, Conferința științifică anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”*, MJHS, Chișinău; 2024, vol. 11(3), p. 376. ISSN: 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29952>
18. **Vudu S.**, Zota L., Rizov C., Vudu L. Comparison of high sensitivity C-reactive protein level in autoimmune hypothyroidism before and after treatment with levothyroxine. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*; 2022, 3(29), p.251. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24700>
19. Rizov C., Caradja Gh., **Vudu S.**, Munteanu D. Assessment of the link between cardiac autonomic neuropathy and thyroid function. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*; 2022, 3(29), p. 170. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24619>
20. **Vudu S.** Nivelul markerilor inflamatori sangvini la pacienții cu hipotiroidie autoimună tratați cu levotiroxină. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*; 2020, Chișinău. p. 273. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/125536

Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții

21. Vudu L., Piterschi C., **Vudu S.** et al. Utilizarea chestionarului de evaluare a riscului hipotiroidiei mini CSH. Nr. 6280, 02.10.2024.

22. **Vudu S.**, Curocichin Gh., Vudu L. Evaluarea non-HDL-colesterolului ca predictor al riscului cardiovascular în hipotiroidia de geneză autoimună. Certificat de inovator Nr. 6281, 02.10.2024.
23. **Vudu Stela**, Groppa L., Rizov C., Vudu L. Screening-ul proteinei C reactive înalt sensibile ca marker al inflamației subclinice în hipotiroidia de geneză autoimună. Certificat de inovator Nr. 6283, 02.10.2024.
24. **Vudu S.**, Pitserschi C., Seremet A., Vudu L. Utilizarea chestionarului ThyPRO-39 la persoanele cu hipotiroidie de geneză autoimună. Certificat de inovator Nr. 6284, 02.10.2024.

Participări cu comunicări la forumuri științifice:

internationale

25. **Vudu S.** Prevalence of metabolic diseases in the adult population of the Republic of Moldova – an epidemiological study (preliminary data). Poiana Brașov, România. 21-24 mai 2023.
26. **Vudu S.** Endocrine Diseases in Moldova. Successes and Struggles. Medical Grand Rounds. Carilion Clinic Endocrinology. Virginia, USA. 10 iunie 2022, on-line.
27. **Vudu S.** Autoimmune polyglandular syndrome type 2: a case report. The 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chișinău, 24-27 aprilie 2024.

naționale

28. **Vudu S.** Inflamația subclinică la persoanele cu hipotiroidie de origine autoimună. *Congresul de Medicină Internă din Republica Moldova cu participare internațională, Ediția IV.* Chișinău, 13-14 septembrie 2024.
29. **Vudu S.** Disfuncțiile tiroidiene și insulinorezistența – conexiuni medicale și nutriționale. *Forum de Nutriție și Dietetică, Ediția V.* Chișinău, 15 martie 2025.
30. **Vudu S.** L'inflammation subclinique dans l'hypothyroïdie auto-immune et l'effet du traitement par lévothyroxine sur les biomarqueurs de l'inflammation. *MT180 "Ma Thèse en 180 secondes", 4ème édition.* Chișinău, 23 iunie 2023.
31. **Vudu S.** Nivelul proteinei C reactive înalt sensibile în hipotiroidismul autoimun înainte și după tratamentul cu levotiroxină. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”.* Chișinău, Moldova, 20 oct. 2022.
32. Rizov C., **Vudu S.**, Caradja Gh., Munteanu D. Evaluarea legăturii dintre neuropatia autonomă cardiovasculară și funcția tiroidiană. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea USMF „N. Testemițanu”,* Chișinău, RM, 20 oct. 2022.
33. **Vudu S.** L'inflammation subclinique dans l'hypothyroïdie auto-immune et l'effet du traitement par lévothyroxine sur les biomarqueurs de l'inflammation. *MT180 "Ma Thèse en 180 secondes", 3ème édition.* Chișinău, 15 iunie 2022.

Participări cu postere la foruri științifice:

internationale

34. **Vudu S.** Lipid profile in subclinical and overt hypothyroidism. *ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES).* Helsinki, Sweden, 6-8 septembrie 2024.
35. **Vudu S.** Epidemiology of primary hypothyroidism in the Republic of Moldova. *The 26th European Congress of Endocrinology.* Stockholm, Sweden, 11-14 mai 2024.
36. **Vudu S.** C reactive protein level in patients with autoimmune hypothyroidism before and after levothyroxine treatment. *25th European Congress of Endocrinology,* Istanbul, Turkey, 13-16 mai 2023.

naționale

37. **Vudu S.**, Nizamudeen F. Quality of life of patients with thyroid dysfunction. *Conferința științifică anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”*, Chișinău, 17 Octombrie 2024

Protocol Clinic Național:

38. Vudu L., Șeremet A., **Vudu S.**, et al. Hipotiroidia: protocol clinic național (ediția II) PCN-34: Chișinău: 2023. 45 p.
<https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/12/PCN-34-Hipotiroidia-editia-II-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.1163-21.12.2023.pdf>