

ARTICOL DE CERCETARE

Patologia glandei tiroide în artrita reumatoidă

Valeria Frunze^{1*}, Elena Deseatnicova^{1†}

¹Catedra de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data trimiterii manuscriptului: 20.08.2021

Data acceptării spre publicare: 08.09.2021

Autor corespondent:

Valeria Frunze, studentă în anul VI, specialitatea medicină generală
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: valeriafrunze96@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu există dovezi suficiente pentru a confirma cert asocierea artritei reumatoide cu patologia glandei tiroide. Sunt prezente opinii controversate la acest subiect.

Ipoteza de cercetare

Patologia glandei tiroide este frecvent asociată cu artrita reumatoidă, și prezența ei corelează cu activitatea bolii.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a demonstrat prezența patologiei glandei tiroide la pacienții cu artrită reumatoidă, care poate fi de ajutor în screening-ul și diagnosticarea precoce a bolii glandei tiroide și invers.

Rezumat

Introducere. Artrita reumatoidă (AR) este o boală autoimună heterogenă. În literatura de specialitate a fost raportată apariția crescută a disfuncției tiroidiene la pacienții cu artrită reumatoidă. Unele studii au confirmat o prevalență crescută a artritei reumatoide la pacienții cu boală tiroidiană autoimună și invers. Mai mult, ambele împărtășesc factori de risc genetici și de mediu comuni.

Material și metode. Un total de 59 de pacienți cu artrita reumatoidă (16,95% bărbați, 83,05% femei; vârsta medie 54,2 ± 9,6 ani) au fost incluși în studiu. Durata medie AR a fost de 9,6 ± 5,6 ani. Studiul a inclus, de asemenea, 48 de voluntari sănătoși (20,83% bărbați, 79,17% femei; vârsta medie 55,1 ± 10,2 ani) ca lotul de control. Toți pacienții cu AR au îndeplinit criteriile de clasificare ACR / EULAR RA din 2010. Investigațiile de laborator au inclus factorul reumatoid (RF), anticorpii către peptide citrullinate (anti-CCP), proteina C reactivă (CRP),

RESEARCH ARTICLE

Thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis

Valeria Frunze^{1*}, Elena Deseatnicova^{1†}

¹Chair of rheumatology and nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.08.2021

Accepted for publication on: 08.09.2021

Corresponding author:

Valeria Frunze, general medicine VI year student
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: valeriafrunze96@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Insufficient evidence to claim rheumatoid arthritis association with thyroid gland pathology is found. Controversial opinions about the topic are recorded.

Research hypothesis

The thyroid gland is frequently associated with rheumatoid arthritis, and it's correlated with disease activity.

Article's added novelty on this scientific topic

It has been shown the prevalence of thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis patients that can be helpful in screening and earlier diagnosis of the TG disease and vice versa.

Abstract

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a heterogeneous autoimmune disease. The increased occurrence of thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis patients has been reported in the literature. Some studies have confirmed an increased prevalence of rheumatoid arthritis in patients with autoimmune thyroid disease (AITD) and vice versa. Moreover, both share common etiologic genetic and environmental risk factors.

Material and methods. A total of 59 rheumatoid arthritis patients (16.95% males, 83.05% females; mean age 54.2±9.6 years) were included in the study. The mean disease duration of RA was 9.6±5.6 years. The study also included 48 healthy matched volunteers as controls (20.83% males, 79.17% females; mean age 55.1±10.2 years). All patients fulfilled the 2010 ACR / EULAR RA classification criteria. Laboratory investigation included rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrul-

viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH). Prezența patologiei glandei tiroide a fost estimată de TSH, tiroxină liberă (fT4), anticorpi anti-tiroglobulină (TgAb) și anticorpi anti-tiroidperoxidaza (TPOAb). Activitatea bolii în AR a fost măsurată folosind DAS-28-ESR. Toate datele au fost analizate statistic.

Rezultate. Pacienții cu AR au fost pozitivi în 89% pentru factorul reumatoid și în 72% pentru anticorpii anti CCP. La pacientul cu AR hipotiroidismul clinic a fost raportat la 20,33%, în timp ce 3,38% au avut hipertiroidism clinic. Hipertiroidismul subclinic a fost raportat la 11,86% dintre pacienții cu RA, în timp ce 3,38% au avut hipotiroidism subclinic. În grupul de control, hipertiroidismul subclinic a fost raportat la 4,16% dintre pacienți, 2,08% au avut hipotiroidism clinic și subclinic. Anticorpii antitireoglobulinici (TgAb) și anticorpii antitireoperoxidazici (TPOAb) au fost prezenți la un procent similar de pacienți cu AR (30,5% și respectiv 37,28%) și în grupul de control (4,16% și respectiv 6,25%). VSH ($35,5 \pm 24,2$ mm/oră vs. $18,4 \pm 5,0$ mm/oră) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu AR. Conform rezultatelor noastre, 3,39% dintre pacienți au avut o activitate scăzută a bolii, 20,34% au avut o activitate moderată a bolii, iar 76,27% au avut o activitate crescută a AR. Activitatea crescută a AR a corelat pozitiv cu prezența patologiei glandei tiroide ($r = 0,34$).

Concluzii. Asocierea dintre patologia tiroidiană și AR a fost confirmată, prezența acesteia corela pozitiv cu activitate crescută a AR prin DAS28-ESR. Screening-ul de rutină pentru tulburările tiroidiene la pacienții cu poliartrită reumatoidă este recomandat pentru diagnosticarea precoce și corectarea patologiei TG în AR.

Cuvinte cheie: Artrita reumatoidă, patologia glandei tiroide, boala autoimună.

Introducere

Artrita reumatoidă (AR) este o boală autoimună cronică și sistemică care se manifestă cu poliartrita simetrică inflamatorie cu afectarea cartilajului articular și a osului [1]. Manifestările clinice ale implicării articulare simetrice includ artralgiile, tumefiere, limitarea volumului de mișcare, cu toate acestea, manifestările bolii sunt variabile între pacienți [2, 3]. AR se caracterizează prin prezența autoanticorpilor, cum este factorul reumatoid (FR) și anticorpii anti-peptide ciclice citrullinate (ACPA), cu toate acestea, pacienții pot fi, de asemenea, seronegativi. Comparativ cu AR seropozitiv, tabloul clinic al pacienților seronegativi se caracterizează printr-o prezentare mai puțin severă, în ceea ce privește inflamația, durerea, progresia radiografică și modelul diferit de implicare articulară [4].

Prevalența AR în Europa și America de Nord este de 0,5-1,0% [5]. Femeile au un risc mai sporit pentru AR [6]. Ea poate apărea la orice vârstă; totuși, incidența de vârf este la vârsta de 50 de ani [2]. Mecanismul patogenetic în AR este încă necunoscut, cu toate acestea, autoimunitatea joacă un rol important atât în cronicitatea sa, cât și în progresia [7]. Diagnosticarea precoce este considerată ca fiind cheia în îmbunătățirea evoluției și pronosticului AR, cum ar fi, reducerea destrucției articulare și progresiei radiologice, scăderea dizabilității funcțio-

linated peptide antibody (anti-CCP), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR). The presence of thyroid gland pathology was estimated by thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), antithyroglobulin antibody (TgAb), and antithyroid peroxidase antibody (TPOAb). Disease activity in RA measured with DAS-28-ESR. All the data were analyzed statistically.

Results. RA patients were in 89% positive for rheumatoid factor and in 72% positive for anti CCP antibodies. In patient with RA clinical hypothyroidism was reported in 20.33%, while 3.38% had clinical hyperthyroidism. Subclinical hyperthyroidism was reported in 11.86% of the RA patients, while 3.38% had subclinical hypothyroidism. In control group, subclinical hyperthyroidism was reported in 4.16% of the patients, 2.08% had clinical and subclinical hypothyroidism. Antithyroglobulin antibody (TgAb) and antithyroid peroxidase antibody (TPOAb) were present in similar percentage of patients with RA (30.5% and 37.28%, respectively) and in the control group (4.16% and 6.25%, respectively). ESR (35.5 ± 24.2 mm/h vs. 18.4 ± 5.0 mm/h) was significantly higher in patients RA. According to our research, 3.39% of the patients had low disease activity, 20.34% had moderate disease activity, and 76.27% had high disease activity. High disease activity positively correlated with the presence of thyroid gland pathology ($r = 0.34$).

Conclusion. The association between thyroid pathology and RA was confirmed, its presence correlated with high disease activity by DAS-28-ESR. The routine screening for thyroid disorders in patients with rheumatoid arthritis is recommended for early diagnosis and correction of TG pathology in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, thyroid gland pathology, autoimmune disease.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and systemic autoimmune disease which can lead to inflammatory symmetrical polyarthritis with destruction of articular cartilage and bone [1]. The clinical manifestations of symmetrical joint involvement include arthralgia, swelling, redness, and limiting the range of motion, however, these manifestations are variable between patients [2, 3]. RA is characterized by the presence of autoantibodies, such as rheumatoid factor (RF) and anticitrullinated protein antibodies (anti-CCP), nevertheless, patients may also be seronegative.

Compared to seropositive RA, it is characterized by a less severe presentation, in terms of inflammation, pain, radiographic progression and different pattern of joint involvement [4]. The prevalence of RA in Europe and North America is 0.5-1.0% [5]. Women are at higher risks for RA [6]. It can occur at any age; however, the peak incidence is at the age of 50 years [2]. The pathogenic mechanism in RA is still unknown, nevertheless, autoimmunity plays an important role in both its chronicity and its progression [7]. Early diagnosis is considered as key in improvement of RA presentation, such as, reduced joint destruction, less radiologic progression, decrease functional disability [3]. The diagnosis is based on clinical examination,

nale [3]. Diagnosticul se bazează pe examenul clinic, susținut de teste de laborator (anticorpii la peptidă ciclică citrulinată, factor reumatoid, markerii de inflamație ca viteza de sedimentare a hematiilor și proteina C reactivă), modificări radiologice (osteopenie periarticulară, eroziuni, tumefiere) și ecografice [8]. O asociere între patologia glandei tiroide și artrita reumatoidă a fost discutabilă de mulți ani.

Boala tiroidiană autoimună (AITD) este un grup de patologii ale glandei tiroide (GT) caracterizat prin răspunsul autoimun împotriva glandei tiroide. Prevalența ei este de aproximativ 5%, cu toate acestea, prevalența anticorpilor antitiroidieni poate fi mai mare. Riscul femeilor în comparație cu bărbați este, de asemenea, mai mare. În plus, există o prevalență a bolilor autoimune tiroidiene la pacienți din zonele cu statut suficient de iod în comparație cu cele din zonele cu deficit de iod. Boala tiroidiană autoimună include cele două prezentări clinice: tiroidita Hashimoto și boala Graves, semnele lor distinctive sunt hipotiroidismul și hipertiroidismul, respectiv [9, 10]. Aproape toate formele de AITD sunt asociate cu formarea anticorpilor serici către peroxidază tiroidiană (TPOAb) și tiroglobulină (TgAb) [11]. În mod similar cu AR, pacienții cu tiroidita Hashimoto pot fi seronegativi. De exemplu, mai recent, a fost identificată tiroidita seronegativă, o afecțiune caracterizată prin hipotiroidism în absența anticorpilor pozitivi [4]. Atât hipertiroidismul, cât și hipotiroidismul au în mod evident un impact negativ asupra sănătății umane și pot duce la un risc mai mare de boli cardiovasculare și mortalitate [12]. Unii autori consideră că hipotiroidismul chiar ar putea exacerba boala reumatoidă [6]. Prezența AITD la pacienții cu AR și invers a fost depistată în unele cercetări. Cu toate acestea, unele studii nu au confirmat asocierile dintre acestea două condiții. Este cunoscut că ambele au factori de risc genetici și de mediu comuni [13-15].

Prin urmare, ne-am propus să studiem prezența patologiei glandei tiroide la pacienții cu artrita reumatoidă și să determinăm corelația cu activitatea bolii, precum și să studiem polimorfismul prezentării clinice patologiei glandei tiroide.

Material și metode

Un total de 59 de pacienți cu artrita reumatoidă au participat la studiu. Acesta a inclus 49 femei (83,05%) și 10 bărbați (16,95%) cu vârsta medie de 54,2±9,6 ani. Durata medie a bolii AR a fost de 9,6±5,6 ani. Pacienții au fost recrutați din departamentul de Artrologie al Spitalului Clinic Republican în perioada octombrie 2019 – iunie 2020. În plus, 48 de persoane fără AR au participat ca lotul martor, 38 femei (79,17%) și 10 bărbați (20,83%), cu o vârstă medie de 55,1±10,2 ani. Aceștia au fost recrutați din policlinica Spitalului Clinic Republican în perioada octombrie 2019 – iunie 2020. Toți pacienții din grupul de studiu au îndeplinit criteriile de clasificare a ACR / EULAR RA 2010 [16]. Criteriile de excludere au inclus următoarele: istoricul altor boli reumatice inflamatorii (scleroză sistemică, lupus eritematos sistemic), diabetul zaharat, malignitate, sarcină la momentul includerii, pacienții tratați cu medicamente care afectează funcția tiroidiană (amiodaronă, litiu, acid paraaminosalicilic, interferon alfa), pacienți cu boală tiro-

supported by laboratory tests (anti-citrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, inflammatory markers, such as erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein), X-ray changes (periarticular osteopenia, erosions, swelling) and ultrasonography [8]. An association between thyroid gland pathology and rheumatoid arthritis has been questionable for a lot of years.

Autoimmune thyroid disease (AITD) is a group of thyroid gland (TG) pathologies characterized by autoimmune response against thyroid gland. The prevalence is around 5%, however, the prevalence of antithyroid antibodies may be higher. The risk of women in comparison to men is as well higher. Moreover, there is a prevalence of AITD in iodine-sufficient areas in comparison to those in iodine-deficient areas [9, 10]. AITD includes two clinical presentations: Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, their hallmarks are hypothyroidism and hyperthyroidism, respectively [10]. Almost all forms of AITD are associated with the formation of serum thyroid peroxidase (TPOAb) and thyroglobulin (TgAb) antibodies [11]. Similarly to RA, Hashimoto's thyroiditis patients may also be seronegative. For example, more recently, seronegative thyroiditis, a condition characterized by hypothyroidism in the absence of positive antibodies, was identified as well [4]. Both hyperthyroidism and hypothyroidism have obviously adverse impact on human health and can lead to higher risk of cardiovascular diseases and mortality [12]. Some authors consider that hypothyroidism might even exacerbate manifestations of rheumatoid arthritis [6]. The prevalence of AITD in patients with RA and vice versa was detected in some research, while some studies haven't confirmed the associations between these two conditions. Certainly, it is known that both share common genetic and environmental risk factors [13-15].

Therefore, we aimed to study the presence of thyroid gland pathology in patients with rheumatoid arthritis and to determine its correlation with disease activity, as well as to study which polymorphism of clinical presentation of thyroid gland pathology.

Material and methods

A total of 59 rheumatoid arthritis patients participated in the study. It included 49 females (83.05%) and 10 males (16.95%) with a mean age 54.2±9.6 years. The mean disease duration of RA was 9.6±5.6 years. Patients were recruited from the Arthrology department of Clinical Republican Hospital during October 2019 – June 2020. In addition, 48 healthy matched volunteered as controls, 38 females (79.17%) and 10 males (20.83%) with a mean age 55.1±10.2 years. They were recruited from the outpatient department of Clinical Republican Hospital during October 2019 – June 2020. All patients of the main group fulfilled the 2010 ACR / EULAR RA classification criteria [16]. The exclusion criteria included the following: history of other rheumatic diseases (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus), diabetes mellitus, malignancy, pregnancy at the moment of inclusion, patients taking medications that affect thyroid function (amiodarone, lithium, paraaminosalicylic acid, interferon alpha), patients with confirmed

Tabelul 1. Clasificarea patologiei glandei tiroide [17, 18].**Table 1.** Classification of thyroid gland pathology [17, 18].

Patologiile glandei tiroide <i>Thyroid dysfunction</i>	TSH, mIU/L	fT4, µg/dL
Hipotiroidism clinic <i>Clinical hypothyroidism</i>	>4,49	<4,5
Hipotiroidism subclinic <i>Subclinical hypothyroidism</i>	>4,49	4,5-12 (normal)
Eutiroidism <i>Euthyroidism</i>	0,45-4,49	4,5-12
Hipertiroidism subclinic <i>Subclinical hyperthyroidism</i>	<0,45	4,5-12 (normal)
Hipertiroidism clinic <i>Clinical hyperthyroidism</i>	<0,45	>12

Notă: TSH – hormon stimulator al tiroidei; fT4 – tiroxină liberă.

Note: TSH – thyroid stimulating hormone; fT4 – free thyroxine.

idiană confirmată de etiologie non-autoimună. Datele clinice și demografice, inclusiv sexul, vârsta și durata bolii.

Investigațiile de laborator au inclus factorul reumatoid (RF), anticorpul anti peptide ciclice citrullinate (anti-CCP), proteina C reactivă (CRP), viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH). Nivelul hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), tiroxinei libere (fT4) a fost măsurat pentru a identifica prezența patologiei glandei tiroide, precum și a anticorpilor antitiroglobulină (TgAb) și a anticorpilor peroxidază tiroidiană (TPOAb). Am definit patologia tiroidiană ca hipotiroidismul clinic sau subclinic și hipertiroidismul clinic sau subclinic în funcție de valorile fT4 și TSH. Hipotiroidismul clinic a fost definit ca un nivel crescut de TSH (>4,49 mIU/L) și scăzut a fT4 (<4,5 µg/dl), în timp ce hipotiroidismul subclinic a fost definit ca un nivel crescut de TSH (>4,49 mIU/L) cu un nivel normal de fT4 (4,5-12 µg/dl). Hipertiroidismul clinic s-a caracterizat prin scăderea nivelului TSH (<0,45 mIU/L) cu un nivel crescut de fT4 (>12 µg/dl), iar hipertiroidismul subclinic a fost definit ca scăderea nivelului TSH (<0,45 µg/dl) cu nivel normal a fT4 (4,5-12 µg/dl) (Tabelul 1) [17, 18].

Activitatea bolii în AR a fost măsurată cu ajutorul DAS-28-ESR. Acesta a fost calculat folosind următoarea formulă: $DAS28 = 0,56 * \sqrt{\text{tender28}} + 0,28 * \sqrt{\text{swollen28}} - 0,70 * \ln(\text{ESR}) + 0,014 * \text{GH}$, cu ajutorul calculatorului cu acces online [19]. Următoarele valori DAS-28 corespund stării clinice [6]:

- remisie: $DAS-28 \leq 2,6$;
- activitate scăzută a bolii: $DAS-28 - 2,6-3,1$;
- activitatea moderată a bolii: $DAS-28 - 3,2-5,1$;
- activitate înaltă a bolii: $DAS-28 >5,1$.

Rezultate

După compararea datelor colectate de la pacienții cu AR și grupa de control, am primit următoarele rezultate (Tabelul 2). Distribuția simptomelor și semnelor patologiei glandei tiroide, cum ar fi pielea uscată, intoleranța la frig, apetitul scăzut, căderea părului a fost mai des întâlnită la pacienții cu AR, decât în grupul de control (Tabelul 3).

Dintre pacienții cu AR, 23 (39,98%) au fost diagnosticați

thyroid disease of non-autoimmune etiology. Clinical and demographic data including sex, age, and disease duration.

Laboratory investigation included rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR). The level of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) was measured to identify the presence of thyroid gland pathology, as well as antithyroglobulin antibody (TgAb), and antithyroid peroxidase antibody (TPOAb). We defined thyroid pathology as clinical or subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism according to values of fT4 and TSH. Clinical hypothyroidism was defined as an increased level of TSH (>4.49 mIU/L) and decreased fT4 (<4.5 µg/dL), while subclinical hypothyroidism was defined as increased TSH level (>4.49 mIU/L) with normal fT4 level (4.5-12 µg/dL). Clinical hyperthyroidism was characterized by a decreased TSH level (<0.45 mIU/L) with an elevated level of fT4 (>12 µg/dL), and subclinical hyperthyroidism was defined as decreased TSH (<0.45 µg/dL), level with normal fT4 level (4.5-12 µg/dL) (Table 1) [17, 18].

Disease activity in RA measured as DAS-28-ESR. It was calculated using the following formula: $DAS28 = 0.56 * \sqrt{\text{tender28}} + 0.28 * \sqrt{\text{swollen28}} - 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$, with a help of online base calculator [19]. The following DAS-28 values correspond to clinical status [6]:

- remission: $DAS-28 \leq 2.6$;
- low disease activity: $DAS-28 - 2.6-3.1$;
- moderate disease activity: $DAS-28 - 3.2-5.1$;
- high disease activity: $DAS28 >5.1$.

Results

After comparison of collected data from RA patients and control groups, we received the following results (Table 2). Distribution of symptoms and signs of thyroid gland pathology, such as dry skin, cold intolerance, poor appetite, hair loss was higher in patients with RA rather than in control group (Table 3).

Among the RA patients, 23 (39.98%) were diagnosed with

Tabelul 2. Caracteristicile participanților la studiu, medie ± DS sau număr (%).**Table 2.** Characteristics of study participants, mean ± SD or number (%).

Variabil / Variable	AR / RA (n=59)	Control / Control (n=48)
Femei / Women	49 (83,05%)	38 (79,17%)
Bărbați / Men	10 (16,95%)	10 (20,83%)
Vârsta / Age	54,2±9,6	55,1±10,2
AR durată (medie, ani) / RA duration (mean, years)	9,6±5,6	-

Nota: AR – artrita reumatoidă.

Note: RA – rheumatoid arthritis.

Tabelul 3. Distribuția simptomelor și semnelor patologiei glandei tiroide.**Table 3.** Distribution of symptoms and signs of thyroid gland pathology.

Simptome / Symptoms	Frecvența simptomelor / Frequency of symptoms		
	AR / RA (n=59)	Control / Control (n=48)	p
Oboseală / Fatigue	30 (50,85%)	10 (20,83%)	-
Pielea uscată / Dry skin	23 (38,98%)	5 (10,42%)	<0,05
Intoleranța la frig / Cold intolerance	20 (33,9%)	1 (2,08%)	<0,05
Apetitul scăzut / Poor appetite	12 (20,34%)	1 (2,08%)	<0,05
Căderea părului / Hair loss	10 (16,95%)	2 (4,17%)	<0,05
Constipație / Constipation	9 (15,25%)	7 (14,58%)	-
Creșterea în greutate / Weight gain	8 (13,56%)	2 (4,17%)	-
Parestezii / Paresthesia	4 (6,78%)	-	-

Notă: AR – artrita reumatoidă.

Note: RA – rheumatoid arthritis.

cu disfuncția tiroidiană. Conform rezultatului de laborator al nivelului TSH și FT4, hipotiroidismul clinic a fost raportat la 12 pacienți cu AR (20,33%), în timp ce hipertiroidismul subclinic a fost raportat la 7 pacienți cu AR. Hipertiroidismul clinic și hipotiroidismul subclinic au fost diagnosticate numai la 2 pacienți cu AR (3,38%). În contrast, hipotiroidismul clinic a fost raportat doar la 1 pacient din grupul de control (2,08%), în timp ce hipertiroidismul clinic nu a fost confirmat în rândul pacienților noștri non-AR. Hipertiroidismul subclinic a fost raportat la 2 pacienți fără AR (4,16%) și hipotiroidismul subclinic a fost stabilit la 1 pacient non-AR (2,08%) (Figura 1).

Anticorpul anti-tiroglobulina (TgAb) și anticorpul peroxidazei antitiroidiene (TPOAb) au fost prezenți în procent similar de pacienți cu AR (30,5% și, respectiv, 37,28%) și în grupul de control (4,16% și, respectiv, 6,25%) (Figura 2). A fost comparat profilul hematologic și reumatologic din ambele grupe

thyroid dysfunction. According to laboratory result of TSH and ft4 level, clinical hypothyroidism was reported in 12 patients with RA (20.33%), while subclinical hyperthyroidism was reported in 7 patients with RA. Clinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism were diagnosed only in 2 RA patients (3.38%). In contrast, clinical hypothyroidism was reported only in 1 patient of the control group (2.08%), while clinical hyperthyroidism wasn't confirmed among our non-RA patients. Subclinical hyperthyroidism was reported in 2 patients without RA (4.16%) and subclinical hypothyroidism was established in 1 non-RA patient (2.08%) (Figure 1).

Antithyroglobulin antibody (TgAb) and antithyroid peroxidase antibody (TPOAb) were present in similar percentage of patients with RA (30.5% and 37.28%, respectively) and in the control group (4.16% and 6.25%, respectively) (Figure 2). The hematological and rheumatological profile in both groups

Tabelul 4. Profilul hematologic și reumatologic.**Table 4.** Hematological and rheumatological profile.

	AR pacienții / RA patients	Control / Control
VSH, mm/oră // ESR, mm/h	35,5 ± 24,2	18,4 ± 5,0
CRP, mg/dl // CRP, mg/dl	14,2 ± 20,5	4,5±9,8
FR // RF	52 (88,14%)	1 (2,08%)
Anti-CCP // Anti-CCP	42 (71,19%)	-

Nota: AR – artrita reumatoidă; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; CRP – Proteina C reactivă; FR – factorul reumatoid; anti-CCP – peptida citrulinată anticiclică.

Note: RA – rheumatoid arthritis; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; RF – rheumatoid factor; Anti-CCP – Anti-cyclic citrullinated peptide.

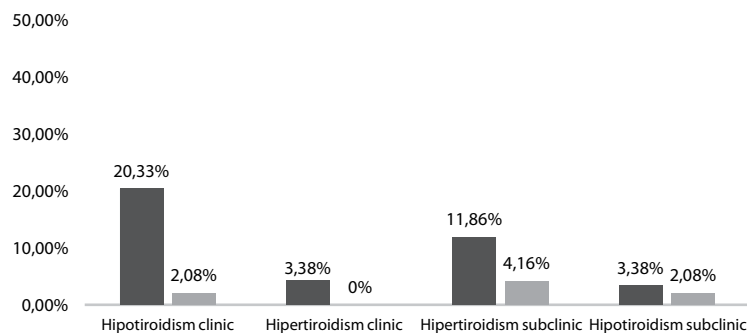


Fig. 1 Frecvența patologiei glandei tiroide la pacienții cu artrită reumatoidă.

Fig. 1 Frequency of thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis patients.

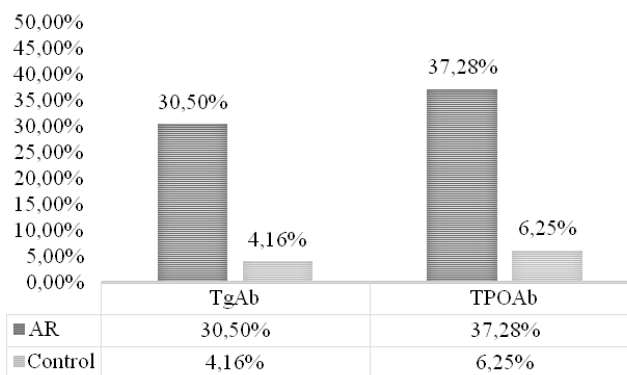


Fig. 2 Frecvența autoanticorpilor tiroidieni. AR – artrita reumatoidă; TgAb – anticorpi anti-tiroglobulină; TPOAb – anticorpi anti-tiroxidperoxidaza.

Fig. 2 Frequency of thyroid autoantibodies. AR – rheumatoid arthritis; TgAb – antithyroglobulin antibody; TPOAb – antithyroid peroxidase antibody.

(Tabelul 4). Pacienții cu AR au fost pozitivi în 88,14% pentru factorul reumatoid și în 71,19% pozitivi pentru anticorpii anti CCP. VSH ($35,5 \pm 24,2$ mm/oră vs. $18,4 \pm 5,0$ mm/oră) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu AR.

Conform rezultatelor cercetării noastre, activitatea joasă a bolii a fost găsită la 2 pacienți (3,39%), activitatea moderată a bolii a fost găsită la 12 pacienți (20,34%), activitatea înaltă a bolii a fost găsită la 45 de pacienți (76,27%) – Tabelul 5. Odată cu creșterea nivelului de activitate a bolii, a fost observat un procent mai mare de pacienți cu patologie glandei tiroide. Activitatea crescută a bolii corelează cu prezența patologiei glandei tiroide ($r=0,34$) (Figura 3).

were compared (Table 4). RA patients were 88.14% positive for rheumatoid factor and 71.19% positive for anti CCP antibodies. ESR (35.5 ± 24.2 mm/h vs. 18.4 ± 5.0 mm/h) was significantly higher in patients RA.

According to our research, low disease activity was found in 2 patients (3.39%), moderate disease activity was found in 12 patients (20.34%), high disease activity was found in 45 patients (76.27%) (Table 5). With the increase of the level of disease activity the higher percentage of patients with TG pathology was observed. High disease activity correlated with the presence of thyroid gland pathology ($r=0.34$) (Figure 3).

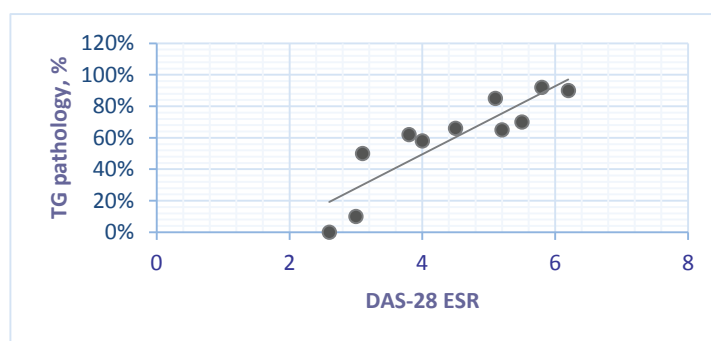


Fig. 3 Corelarea nivelurilor DAS-28 cu prezența a patologiei glandei tiroide.
Fig. 3 Correlation of DAS-28 levels with the presence of thyroid gland pathology.

Tabelul 5. DAS-28 la pacienții cu AR [6].

Table 5. DAS-28 in patients with RA [6].

Activitatea // Activity	Valoarea Value	Rezultate Results
Remisie // Remission	<2,6	-
Activitatea joasă a bolii // Low disease activity	2,6-3,1	2 (3,39%)
Activitatea moderată a bolii // Moderate disease activity	3,2-5,1	12 (20,34%)
Activitatea înaltă a bolii // High disease activity	>5,1	45 (76,27%)

Nota: AR – artrita reumatoidă.

Note: RA – rheumatoid arthritis.

Discuții

În studiul nostru, am investigat 59 de pacienți cu artrită reumatoidă (AR) și 48 persoane sănătoase pentru a găsi prezența patologiei glandei tiroide la pacienții cu artrita reumatoidă și pentru a determina corelația acesteia cu activitatea bolii. Artrita reumatoidă este cea mai frecventă artrita inflamatorie și este o cauză majoră a dizabilității [20]. Având în vedere rolul autoimunității în patogeniza bolii, mai multe studii au investigat o relație între AR și alte boli autoimune, cum ar fi boala tiroidiană autoimună (AITD), care duce la hipotiroidism sau hipertiroidism [1]. De obicei, ea apare până la debutul de AR, dar este adesea imposibil de a identifica momentul instalării fiecăreia dintre cele două boli [21].

Primele cercetări au fost făcute în anii 1960. De exemplu, Hijmans W. *et al.*, Corbett M. *et al.* au aflat că tiroidita a fost frecvent observată la pacienții cu AR [22, 23]. Delamere J. *et al.* și Caron W. *et al.* în 1982 și 1992 respectiv, au stabilit o prevalență mai mare a hipotiroidismului la pacienții cu AR [24]. Andonopoulos A. *et al.* a constatat că nivelul de autoanticorpi tiroidieni la pacienții AR a fost diferit de control. Cu toate acestea, nu au stabilit o diferență semnificativă între disfuncția tiroidiană și AR [1, 25]. Studii mai recente, Atalay S. *et al.* au arătat o prevalență semnificativ mai mare de autoimunitate tiroidiană la pacienții cu AR. Chen Y. *et al.* a constatat că hipotiroidismul a fost cea mai frecventă disfuncția tiroidiană la pacienții cu AR. Ferrari S. *et al.* a aflat că AR a fost a treia cea mai frecventă boală autoimună observată la pacienții cu boala Graves [10, 26, 27]. Cu toate acestea, McCoy S. *et al.* nu a găsit o diferență semnificativă în incidența sau prevalența hipotiroidismului la pacienții cu și cei fără AR [28]. Conform studiului nostru, pacienții cu AR au fost mai predispuși să aibă o prevalență crescută a patologiei tiroidiene (39,98%), cu prevalența hipotiroidismului clinic (20,33%) și hipertiroidismul subclinic (11,86%). Rezultatul studiului nostru confirmă constatările anterioare ale unei apariții crescute a patologiei glandei tiroide în rândul pacienților cu AR (Tabelul 6).

Mai multe studii au raportat prevalența autoanticorpilor împotriva antigenelor tiroidiene. Prevalența autoanticorpilor variază de la 6 până la 31% pentru TgAb și 5-37% pentru TPOAb și de la 10,4-32% pentru prezența oricăreia dintre cele două [30, 31]. Deși studiile, precum și ale noastre, au raportat o prevalență crescută a AITD în AR, există încă discuții între prezența autoanticorpilor antitiroidieni și funcția tiroidiană [30]. Atzeni F. *et al.* au raportat o prevalență de 37,1% a TPOAb și 22,9% TgAb, însă hipotiroidismul clinic a apărut doar la 2,8% și hipotiroidismul subclinic la 4,2% dintre pacienții cu AR [32]. Rezultatele studiului nostru, precum și Kozarny A. *et al.* prezintă o prevalență ridicată a anticorpilor antitiroidieni la pacienții cu AR [21]. În cercetarea noastră, 30,5% dintre pacienți au fost pozitivi pentru TgAb și 37,28% dintre pacienți au avut TPOAb. În prezentul studiu, din cei 40 de pacienți cu AR care au testat pozitiv pentru autoanticorpi împotriva antigenelor tiroidiene, 23 dintre aceștia prezentau disfuncție tiroidiană. Restul de 17 nu au avut disfuncție tiroidiană, dar au avut pozitivitate TPOAb sau TgAb.

Discussion

In our study, we investigated 59 rheumatoid arthritis (RA) patients and 48 healthy individuals to find the presence of thyroid gland pathology in patients with rheumatoid arthritis and to determine its correlation with disease activity. Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory arthritis and is a major cause of disability [20]. Given the role of autoimmunity in the pathogenesis of the disease, several studies have investigated a relationship between RA and other autoimmune diseases, such as autoimmune thyroid disease (AITD) that leads to hypothyroidism or hyperthyroidism [1]. It usually occurs before RA, but it is often impossible to identify the onset of each of both diseases [21].

The earliest research was made in 1960's. So, for example, Hijmans W. *et al.*, Corbett M. *et al.* found out that thyroiditis was frequently observed in patients with RA [22, 23]. Delamere J. *et al.* and Caron W. *et al.* in 1982 and 1992, respectively, established a higher prevalence of hypothyroidism in RA patients [24]. Andonopoulos A. *et al.* found that the level of thyroid autoantibodies in RA patients was different from the controls. However, it failed to find significant difference between thyroid dysfunction and RA [1, 25]. More recent studies, Atalay S. *et al.* showed a significantly higher prevalence of thyroid autoimmunity in patients with RA, Chen Y. *et al.* found that hypothyroidism was the most common thyroid dysfunction in RA patients, Ferrari *et al.* found out that RA was the third most common autoimmune disease observed in Graves's disease patients [10, 26, 27]. However, McCoy S. *et al.* didn't find significant difference was found in either incidence or prevalence of hypothyroidism between patients with and those without RA [28]. According to our study, patients with RA were more likely to have increased prevalence of thyroid pathology (39,98%), with the prevalence of clinical hypothyroidism (20,33%) and subclinical hyperthyroidism (11,86%). The result of our study confirms previous findings of an increased occurrence of thyroid gland pathology among patients with RA (Table 6).

Several studies reported the prevalence of autoantibodies against thyroid antigens (ATA). ATA prevalence ranges from 6 to 31% for TgAb and 5-37% for TPOAb and from 10.4-32% for the presence of either of the two [30, 31]. Although studies, as well as ours, have reported an increased prevalence of AITD in RA, there is still controversy between the presence of antithyroid autoantibodies and thyroid function [30]. Atzeni F. *et al.* have reported a 37.1% prevalence of TPOAb and 22.9% TgAb, however clinical hypothyroidism occurred in only 2.8% and subclinical hypothyroidism in 4.2% of RA patients [32]. The results of our study as well as Kozarny A. *et al.* show a high prevalence of antithyroid antibodies in RA patients [21]. In our research 30.5% of the patients were positive for TgAb and 37.28% of the patients had TPOAb. In the present study, of the 40 patients with RA who tested positive for autoantibodies against thyroid antigens, 23 of them had thyroid dysfunction. The remaining 17 did not have thyroid dysfunction but had TPOAb or TgAb positivity.

In our study, upon correlation of mean score DAS-28, grouped by the degrees of disease activity, we also found a

Tabelul 6. Prevalența AITD și patologia tiroidiană la pacienții cu AR.
Table 6. Prevalence of AITD and thyroid pathology in RA patients.

Autor Author	Studiul curent Current study	Li Q. <i>et al.</i> [1]	Atalay S. <i>et al.</i> [27]	Koszarny A. <i>et al.</i> [21]	Shiroky J. <i>et al.</i> [29]	McCoy S. <i>et al.</i> [28]
Populația studiată, Study population	59	65	155	75	119	650
Locație Location	Moldova Moldova	China China	Turcia Turkey	Polonia Poland	SUA USA	SUA USA
Boala tiroidiană autoimună Autoimmune thyroid disease	39,98%	32,3%	47,7%	10,7%	22,68%	-
Hipotiroidism clinic Clinical hypothyroidism	20,33%	10,8%	34,1%	9,33%	5,04%	6%
Hipotiroidism subclinic Subclinical hypothyroidism	3,38%	15,4%	7,7%	-	15,12%	16%
Hipertiroidism clinic Clinical hyperthyroidism	3,38%	4,6%	1,2%	1,33%	0,84%	0,6%
Hipertiroidism subclinic Subclinical hyperthyroidism	11,86%	1,5%	4,5%	-	-	-

Nota: AR – artrita reumatoidă; AITD – boală autoimună tiroidiană.

Note: RA – rheumatoid arthritis; AITD – autoimmune thyroid disorders.

În studiul nostru, la corelarea scorului mediu DAS-28, grupat în funcție de gradele de activitate a bolii, am constatat, de asemenea, o corelație pozitivă cu prezența patologiei GT. Acest rezultat a fost în concordanță cu un studiu publicat în 2017 de Joshi P. *et al.*, care a demonstrat că pacienții cu AR cu hipotiroidism au avut DAS-28 – VSH mai mare [6]. Cu toate acestea, o serie de studii nu au confirmat nici o asociere între activitatea AITD și AR [33]. După analizarea activității bolii pacienților cu AR, am observat prevalența activității ridicate a bolii în rândul acestora. Acest fapt poate fi explicat prin recrutarea în grupul de studiu a pacienților internați în spital. El poate avea influență asupra rezultatului cercetărilor noastre, astfel încât avem un procent ridicat de pacienți cu patologie a glandei autoimune.

Puțini s-au concentrat pe simptomatologia patologiei tiroidiene. Într-un studiu realizat de Bahemuka M. *et al.* pacienții au avut semne și simptome de mixedem [34, 35]. Anoop J. *et al.* a constatat că intoleranța la frig și creșterea în greutate ar putea fi predictorii ai bolii tiroidiene, care stau la baza (atât hipertiroidism și hipotiroidism) la pacienții cu AR [34]. Potrivit studiului nostru predictorii ar putea fi pielea uscată, intoleranța la frig, căderea părului și apetența scăzută.

Ambele patologii studiate sunt asociate din cauza mecanismelor patogene similare și a susceptibilității genetice, cu toate acestea, mecanismul exact dintre cele două este încă neclar [1, 30]. Au fost identificate mai multe gene de susceptibilitate implicate în patogeniza atât a AITD, cât și a AR, inclusiv: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte – associated leucocyte antigen), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) și complexul de gene HLA [30]. Li Q. *et al.* în studiul său a demonstrat dezechilibrul dintre celula T helper 17 (Th17) și celulele T regulate (Treg), care a condus la AITD, și alte studii au

positive correlation with the presence of TG pathology. This result was in line with a study published in 2017 by Joshi *et al.*, which demonstrated that RA patients with hypothyroidism had higher DAS-28-ESR [6]. However, several studies did not confirm any association between AITD and RA activity [33]. After analyzing disease activity of RA patients, we have noticed the prevalence of high disease activity among them. This fact can be explained by the recruitment to the study group of the patients admitted to the hospital. It can have the influence on the result of our research, so as we have high percentage of patients with autoimmune gland pathology.

Few have focused on the symptomatology of thyroid pathology. In a study done by Bahemuka M. *et al.* patients had signs and symptoms of myxedema [34, 35]. Anoop J. *et al.* found that cold intolerance and weight gain could be predictors of underlying thyroid disease (both hyperthyroidism and hypothyroidism) in patients with RA [34]. According to our study predictors could be dry skin, cold intolerance, poor appetite, and hair loss as well.

Both disorders are associated because of similar pathogenic mechanisms and genetic susceptibility, however, the exact mechanism between both is still unclear [1, 30]. Several susceptibility genes involved in the pathogenesis of both AITD, and RA have been identified, including: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte – associated leucocyte antigen), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) and the HLA gene complex [30]. Li *et al.* earlier study demonstrated the imbalance between T helper cell 17 (Th17) and regular T cells (Treg) led to AITD, and other studies revealed similar pathogenic role of Th17 / Treg imbalance in RA [1, 36, 37].

The increased risk of thyroid dysfunction in RA patients may be explained by those shared factors involved in the

releval rolul patogen similar al dezechilibrului Th17 / Treg în AR [1, 36, 37].

Riscul crescut de disfuncție tiroidiană la pacienții cu AR poate fi explicat prin acei factori comuni implicați în agenții patogeni ai AR și AITD [1]. Aceste două condiții sunt mai frecvente la femei decât la bărbați. Steroizi sexuali pot juca un rol important în această diferență de gen. Alte posibile explicații ar putea fi inactivarea cromozomului X și microchimerismul fetal [38, 39]. De asemenea, se sugerează că vitamina D poate fi implicată în patogeneza AR și a patologiei glandei tiroide. Cu toate acestea, în timp ce unele studii au constatat că riscul de a dezvolta AR este invers corelat cu aportul de vitamina D, altele nu au găsit corelația [13, 40, 41]. Kivity S. *et al.* a constatat că deficitul de vitamina D a fost mai răspândit la pacienții cu boli tiroidiene autoimune în comparație cu cei cu boli tiroidiene non-autoimune, precum și controale sănătoase [42]. Deși niveluri serice mai scăzute de vitamina D au fost observate la subiectul cu tiroidita Hashimoto, acestea ar putea fi legate de modificările metabolice ale hipotiroidismului [38, 43]. Mai multe studii au descoperit o legătură puternică între AR, creșterea activității bolii și fumatul [15, 44]. Aceasta are asocieri remarcabile și contrastante cu funcția tiroidiană în boala tiroidiană autoimună (este riscul mai mic de boală Hashimoto și riscul mai mare de boală Graves). Au fost raportate cazuri de debut simultan al AITD și RA, declanșate de un eveniment acut de stres sau infecție virală [4].

Există câteva limitări ale cercetării noastre, cum ar fi grupuri mici de studiu și control, prevalența ridicată a activității înalte a AR, care ar putea influența rezultatul și ar lăsa locul unei discuții.

Concluzii

Asocierea dintre patologia tiroidiană și AR a fost confirmată, prezența sa fiind corelată cu activitatea ridicată a bolii de către DAS28-ESR. Screening-ul de rutină pentru tulburări tiroidiene la pacienții cu artrită reumatoidă este recomandat pentru diagnosticarea precoce și corectarea patologiei glandei tiroide în artrita reumatoidă.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa oricăror conflicte financiare sau nefinanciare.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au acceptat versiunea finală a manuscrisului spre publicare.

Referințe / references

- Li Q, Wang B., Mu K., Zhang J., Yang Y., Yao W. *et al.* Increased risk of thyroid dysfunction among patients with rheumatoid arthritis. *Frontiers in Endocrinology*, 2019; 10 (1): 1-10.
- Van der Woude D., van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 2018; 32 (2): 174-87.
- Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos NJ., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*, 2018; 6 (1).
- Conigliaro P., D'Antonio A., Pinto S., Chimenti MS., Triggianese P., Rotondi M., *et al.* Autoimmune thyroid disorders and rheumatoid arthritis: A bidirectional interplay. *Autoimmunity Reviews [Internet]*, 2020; 19 (6): 102529.

pathogeneses of RA and AITD [1]. Two conditions are more frequent in females than in males. Sex steroids may play an important role in this gender difference. Other possible explanations could be the inactivation of chromosome X and fetal microchimerism [38, 39]. It is also suggested that vitamin D may be implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and thyroid gland pathology. However, while some studies found the risk of developing RA to be inversely correlated to vitamin D intake, others did not [13, 38, 39]. Kivity S. *et al.* found that vitamin D deficiency was more prevalent in patients with autoimmune thyroid disease when compared to those with non-autoimmune thyroid disease as well as healthy controls [42]. Although lower serum levels of vitamin D were observed in subject with HT, these might be related to metabolic changes in hypothyroidism [38, 43]. Multiple studies have found a bond between RA, increased disease activity and smoking [15, 44]. It has remarkable and contrasting associations with thyroid function in autoimmune thyroid disease (lower risk of Hashimoto's disease and higher risk of Graves' disease). Few cases have been reported of simultaneous onset of AITD and RA, triggered by an acute event (psychological stress or viral infection) [4].

There are several disadvantages of our research: small study and control groups, high disease activity prevalence could influence the result and leaves the place of discussion.

Conclusions

The association between thyroid pathology and RA was confirmed, its presence correlated with high disease activity by DAS-28-ESR. The routine screening for thyroid disorders in patients with rheumatoid arthritis is recommended for early diagnosis and correction of TG pathology in RA.

Declaration of conflict of interest

Authors declare lack of any financial or non-financial conflict.

Author's contribution

All authors contributed equally to the elaboration and writing manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript for publication.

5. Silman A, Pearson J. Epidemiology and etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of the Korean Medical Association*, 2010; 53 (10): 843-52.
6. Joshi P, Agarwal A, Vyas S, Kumar R. Prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Tropical Doctor*, 2017; 47 (1): 6-10.
7. Raterman H, Jannitski J, Lems W, Voskuyl A, Dijkmans B, Bos W. *et al.* Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: A pilot study. *Journal of Rheumatology*, 2011; 38 (2): 247-51.
8. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine (United Kingdom)*, 2018; 46 (4): 211-5.
9. Waldenlind K, Saevarsdottir S, Bengtsson C, Asklind J. Risk of thyroxine-treated autoimmune thyroid disease associated with disease onset in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA network open*, 2018; 1 (6): 183567.
10. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenega S, *et al.* The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmunity Reviews*, 2019; 18 (3): 287-92.
11. McLeod D, Cooper D. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 2012; 42 (2): 252-65.
12. Chaker L, Bianco A, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *The Lancet*, 2017; 390 (10101): 1550-62.
13. Deane K, Demoruelle M, Kelmenson L, Kuhn K, Norris J, Holers V. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology [Internet]*, 2017; 31 (1): 3-18.
14. Pradeepkiran J. Insights of rheumatoid arthritis risk factors and associations. *Journal of Translational Autoimmunity*, 2019; 2: 100012.
15. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y. *et al.* The mosaic of autoimmunity: Hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *Israel Medical Association Journal*, 2008; 10 (1): 8-12.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson D, Bingham C. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010; 69 (9): 1580-8.
17. Gencer B, Collet T, Virgini V, Bauer D, Gusssekloo J, Cappola A. *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*, 2012; 126 (9): 1040-9.
18. Jones D, May K, Geraci S. Subclinical thyroid disease. *American Journal of Medicine*, 2010; 123 (6): 502-4.
19. Prevoe M, Van'T Hof M, Kuper H, van Leeuwen M, van de Putte L, Van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 1995; 38 (1): 44-8.
20. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003; 423 (6937): 356-61.
21. Koszarny A, Majdan M, Suszek D, Wielosz E, Dryglewska M. *Pol Arch Med Wewn*, 2013; 123 (7-8): 394-400.
22. Hijmans W, Doniach D, Roitt I, Holborow E. Serological overlap between lupus erythematosus rheumatoid arthritis, and thyroid autoimmune disease. *British Medical Journal*, 1961; 2 (5257): 909-14.
23. Corbett M, Downes J, Schmid F. A clinical and serological study of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 1967; 26 (6): 487-93.
24. Delamere J, Scott D, Felix-Davies D. Thyroid dysfunction and rheumatic diseases. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1982; 75 (2): 102-6.
25. Andonopoulos A, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis A. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clinical Rheumatology*, 1996; 15 (6): 599-603.
26. Chen Y, Lin J, Mo Y, Liang J, Li Q, Zhou CJ. *et al.* Joint damage is amplified in rheumatoid arthritis patients with positive thyroid autoantibodies. *PeerJ*. 2018; 8 (1): 1-18.
27. Atalay S, Tekeoğlu I, Harman H, Uyanık. Presence of thyroid disorders in patients with autoimmune and autoinflammatory rheumatic diseases. *International Journal of Medical Sciences*, 2016; 3 (3): 50-57.
28. McCoy S, Crowson C, Gabriel S, Matteson E. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2012; 39 (5): 954-8.
29. Shiroky J, Cohen M, Ballachey M, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: A controlled prospective survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1993; 52 (6): 454-6.
30. Lazúrová I, Jochmanová I, Benhatchi K, Sotak Š. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics. *Immunologic Research*, 2014; 60 (2-3): 193-200.
31. Cárdenas Roldán J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P. *et al.* Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: A global perspective. *Arthritis*, 2012; 2012: 864907.
32. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Turiel M, Batticciotto A, Carrabba M. *et al.* Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: Prevalence and clinical value. *Autoimmunity*, 2008; 41 (1): 111-5.
33. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Falasconi M, Iervese T, Vecchi F. *et al.* Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clinical Rheumatology*, 1993; 12 (4): 479-84.
34. Anoop J, Geetha F, Jyothi I, Rekha P, Shobha V. Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: History matters. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2018; 21 (3): 688-92.
35. Bahemuka M, Hodkinson HM. Screening for hypothyroidism in elderly inpatients. *British Medical Journal*, 1975; 2 (5971): 601-3.
36. Li C, Yuan J, Zhu Y, Yang X, Wang Q, Xu J. *et al.* Imbalance of Th17/Treg in different subtypes of autoimmune thyroid diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016; 40 (1-2): 245-52.
37. Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H. *et al.* Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2010; 62 (10): 2876-85.
38. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguzzo V, Lambiase A, Artico M. *et al.* Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, 2020; 19 (10): 102649.
39. Lee H. The risk of malignancy in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Yonsei Medical Journal*, 2019; 60 (2): 223-9.
40. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2016; 45 (6): 439-47.
41. Bellan M, Sainaghi P, Pirisi M. Role of Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017; 996: 155-68.
42. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, Shapira Y, Nagy V, Dankó K. *et al.* Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular and Molecular Immunology*, 2011; 8 (3): 243-7.
43. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 2011; 21 (8): 891-6.
44. Wiersinga W. Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology*, 2013; 79 (2): 145-51.